COUNTWAY LIBRARY
HC 4M49 P

BOSTON MEDICAL LIBRARY
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE
SAMUEL WHEELER WYMAN
MEMORIAL FUND

ISTITUTO SIEROTERAPICO MILANESE
diretto dal
Prof. SERAFINO BELFANTI

OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO
ISTITUZIONE CHIRURGICA FRATELLI ZONDA
diretta dal Prof. BALDO ROSSI

DOTT. MARIO BORGHI
CHIRURGO AIUTO DELL' OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO

13

LA LITIASI BILIARE

CON SPECIALE RIGUARDO ALLA

PATOGENESI E CURA CHIRURGICA

Ricerche sperimentali e studio critico

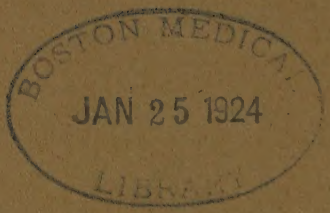
MILANO
TIPOGRAFIA SOCIALE DI CARLO SIRONI
VIA GOFFREDO MAMELI. 15

1921

J04 93 Hy

PROPRIETÀ LETTERARIA

H. K. 40.



Tipografia Sociale di Carlo Sironi - Milano - Via G. Mameli, 15

INDICE

Pag.

CAPITOLO I. - **Eziologia della litiasi biliare** 1

CAPITOLO II. - **Patogenesi della litiasi biliare** 11

1. Evoluzione storica delle principali teorie 12
2. L'infezione come fattore patogenetico della litiasi biliare 21
   a) Sul microbismo fisiologico delle vie biliari. - *Ricerche personali* . 22
   b) Il microbismo della bile, delle vie biliari e dei calcoli nella colelitiasi. - *Ricerche personali* 35
   c) Meccanismo delle infezioni biliari 51
   d) La riproduzione sperimentale della litiasi biliare negli animali . 57
   Esperienze personali 62
   „ „ *sui cani* 66
   „ „ *sui conigli* 74
   e) La riproduzione sperimentale dei calcoli " *in vitro* „. - Studio dell'azione esercitata dai microrganismi sulla precipitabilità degli elementi costituenti i calcoli e della colesterina in particolare. - Determinismo chimico-fisico 84
3. Il calcolo asettico di colesterina o calcolo da stasi 96
4. Il ricambio della colesterina in rapporto alla patogenesi della litiasi biliare 107
5. Conclusioni generali sulla patogenesi 129

CAPITOLO III. - **Anatomia patologica della litiasi biliare** . 131

1. I calcoli biliari. - Loro caratteri morfologici, fisici e chimici e loro classificazione 131
   I calcoli stratificati di calce e colesterina 154
   „ di colesterina, pigmento e calce 154
   „ di bilirubina e calce 155
   Solubilità dei calcoli 158
2. Sede di formazione dei calcoli 161
3. Migrazione dei calcoli 163
   Migrazione attraverso le vie naturali 163
   „ anormale dei calcoli 167
   Ileo da ostruzione calcolosa 168
4. Le alterazioni della cistifellea e delle vie biliari principali nella litiasi biliare 170
   Struttura istologica normale della cistifellea 170

Pag.

Colecistiti acute recenti 174
» acute recidivanti 175
„ cicatrizzanti. - Processi di riparazione delle colecistiti acute 176
Idrope della cistifellea 184
Empiema della cistifellea 187
Pericolecistite 188
5. Alterazioni delle vie biliari principali e del fegato 189
6. Fistole biliari 194
7. Litiasi e cancro della cistifellea e delle vie biliari 196
8. Litiasi biliare e pancreatiti 199

CAPITOLO IV. - **Studio clinico della litiasi biliare** . . . 202

1. Sintomatologia della litiasi della cistifellea 203
Diagnosi della calcolosi della cistifellea 219
2. Sintomatologia della calcolosi del coledoco 237
Diagnosi della calcolosi del coledoco 247

CAPITOLO V. - **La cura chirurgica della litiasi biliare** . . 255

1. Indicazioni operatorie generali 255
Controindicazioni operatorie 272
2. Generalità sulla tecnica operativa 275
3. Trattamento chirurgico della calcolosi delle vie biliari accessorie . . 291
Colecistostomia 305
Colecistectomia 311
Colecistendisi 321
Trattamento della calcolosi del cistico 322
4. Il trattamento chirurgico della litiasi del coledoco e dell'epatico . . 324
Il massaggio intra-addominale del coledoco e dell'epatico. . . . 324
La coledocolitotrisia 325
La litectomia del coledoco attraverso alla cistifellea 325
Coledocotomia 326
„ sopraduodenale 326
„ retroduodenale. 329
„ transduodenale 331
„ transpancreatica 335
Coledocostomia 337
Il drenaggio delle vie biliari principali dopo una coledocotomia . . 337
La formazione di anastomosi fra le vie biliari ed il canale gastrointestinale 346
Il trattamento operativo della calcolosi dell'epatico 348
5. Trattamento e decorso postoperatorio 352
„ „ „ nella cistostomia 352
„ „ „ nella coledocotomia con drenaggio del coledoco e dell'epatico . 356
„ „ „ nell'ectomia 360
Complicazioni postoperatorie 361

BIBLIOGRAFIA 365

ERRATA-CORRIGE 375

Mi sento il dovere di ringraziare vivamente il Signor Prof. Serafino Belfanti per il largo ed efficace contributo di consigli e di mezzi di studio, che con squisita cortesia e benevolenza ha messo a mia disposizione per le ricerche sperimentali.

Al Signor Prof. Baldo Rossi, i sensi della mia più viva gratitudine per avermi concesso, come materiale di studio, gran parte della sua casistica operativa e per avermi diretto coll'efficace consiglio della sua esperienza.

DOTT. M. BORGHI.

JAN 25 1924

CAPITOLO I.

Eziologia della litiasi biliare

Dall'esame complessivo dei numerosi lavori che sono stati fatti allo scopo di definire i fattori eziologici della litiasi biliare, e dai numerosi dati statistici pubblicati nei diversi paesi, relativi a migliaia di osservazioni, risulta, come molti coefficienti debbano essere presi in considerazione nello studio eziologico di questa malattia, coefficienti d'indole generale e di carattere locale; fra i primi figurano l'eredità, l'età, il sesso, la gravidanza, il genere di vita e di alimentazione, le malattie infettive; fra i secondi le infezioni biliari e quelle condizioni di natura meccanica capaci di determinare o favorire il ristagno della bile.

Eredità. — Il valore di questo fattore eziologico è tuttora molto incerto e discusso ed è facile d'altra parte il comprendere come lo sia, poichè, trattandosi in questo caso della trasmissione di un cosidetto stato umorale, o per meglio dire di particolari caratteri biochimici completamente sconosciuti, la sua valutazione non può essere fatta che in base a dei dati statistici, la cui attendibilità è sempre discutibile.

La litiasi è stata spesso osservata in diversi membri di una stessa famiglia e non raramente gli ammalati di calcolosi riferiscono, nell'anamnesi, di avere avuto dei congiunti diretti o collaterali affetti della medesima malattia; è tipico, in proposito, il caso riferito dal Beck, di una famiglia nella quale, dalla nonna all'ultima nipote, si erano verificati dieci casi di calcolosi, con eredità esclusiva in linea materna. Ora, il fatto della ereditarietà in linea materna, che nella calcolosi si constata realmente, con grandissima frequenza, rispetto all'eredità in linea paterna o collaterale, viene

spiegata dallo Chauffard, non già come una trasmissione in linea femminile di un particolare stato umorale, ma col fatto che le donne vanno soggette alla calcolosi con molta maggiore frequenza degli uomini, per speciali condizioni acquisite, specialmente durante il periodo dell'attività sessuale, dalle quali esula il fattore ereditario.

Lo stesso Chauffard, sopra 161 casi, avrebbe potuto constatare l'ereditarietà in 56, fra i quali 13 in linea maschile, 29 in linea femminile e 10 in linea collaterale; in 4 casi esistevano precedenti ereditari paterni e materni. — Il Kehr, sopra 289 ammalati operati, riscontrò la litiasi nell'anamnesi famigliare soltanto in 41 casi e più precisamente in 9 casi da parte del padre, in 13 da parte della madre, in 12 da parte delle sorelle, in 7 nei collaterali.

Se si considera la relativa poca frequenza dell'ereditarietà, data dalle cifre statistiche, di fronte alla notevole diffusione della calcolosi epatica, che può realmente annoverarsi fra le malattie più comuni, il coefficiente ereditario, pur non potendone negare completamente l'importanza, perde, come fattore eziologico, molto del suo valore. Aschoff sarebbe propenso a prendere in considerazione, per la sola calcolosi asettica, caratterizzata dalla formazione di calcoli di pura colesterina, la possibile trasmissione ereditaria di un particolare stato diatesico colesterinico, senza però insistere molto su questa sua opinione, che riveste solamente il carattere di una timida ipotesi.

Fra le malattie che con maggiore frequenza vennero notate nei precedenti famigliari degli ammalati di litiasi e che con questa affezione presentano una certa analogia patogenetica, costituita dell'elemento diatesico, sono: la gotta, il diabete, il reumatismo cronico muscolare ed articolare, l'obesità, l'enterite cronica, la calcolosi urinaria. Il Riedel, coll'analisi di 1300 osservazioni cliniche, avrebbe trovato sempre fra i precedenti ereditari, se non la litiasi, almeno una delle malattie ricordate. Dalle statistiche di Kehr, dello Chauffard e di altri, il fatto non sarebbe completamente confermato, malgrado questi ultimi autori e tutti i clinici e patologi più autorevoli si trovino d'accordo nell'ammettere, che tutti gli stati diatesici in generale, rappresentano per la calcolosi biliare, dal punto di vista della ereditarietà, dei fattori eziologici predisponenti di notevole importanza.

In appoggio a questa opinione di carattere intuitivo, non è privo di valore il fatto osservato con una certa frequenza, della coesistenza, nello stesso individuo, della litiasi biliare colla calcolosi renale, colla litiasi intestinale e coll'obesità, specialmente nelle donne. A questo proposito ricordo un caso di mia osservazione, di una

donna molto grassa, operata di colecistectomia per colecistite calcolosa, la quale soffriva pure, e con particolare frequenza, di coliche renali con espulsione ripetuta di renella o di piccoli calcoli, e di gravi costipazioni, con frequente eliminazione di sabbia e di calcoli intestinali; nell'anamnesi famigliare della stessa ammalata figurava la calcolosi renale dal lato paterno e l'artritismo cronico, associato ad obesità, da parte della madre. Il calcolo rinvenuto nella cistifellea era un grosso calcolo unico di combinazione, con un voluminoso nucleo colesterinico; la paziente era nubile e non aveva mai avuto gravidanze.

Età. — L'influenza dell'età è evidente, in quanto risulta dalle statistiche compilate dai diversi autori, che la litiasi è una malattia dell'età adulta. Essa è eccezionale nei neonati e se ne conoscono pochissime osservazioni, come quelle di Lieutaud e Portal, i quali, in un bambino di 25 giorni, riscontrarono diversi calcoli nel coledoco e nell'epatico, e di Bonisson che ne rinvenne tre nella cistifellea di un neonato. Buhl ed Hecker riferiscono pure di aver trovato una grande quantità di colesterina e degli abbozzi di calcoli nella bile di bambini dell'età di due mesi, e Friedjung un calcolo nella cistifellea di un bambino di quattro settimane.

Anche nell'infanzia e nella prima giovinezza, i casi di calcolosi biliare sono molto rari. — Von Khautz ha riunito nella letteratura 15 casi, di cui cinque riconosciuti all'autopsia, sei constatati al tavolo operativo (Friedländer, Siter, Schlesinger, Cahoy, Neumann) e quattro diagnosticati con sicurezza; l'età in cui i detti casi vennero osservati, varia dai 5 ai 17 anni, con un massimo di frequenza dai 13 ai 17; i calcoli riscontrati, fino in numero di 20, vennero descritti come calcoli ovoidi o poliedrici di colesterina, pigmenti e calce.

Col progredire dell'età, aumenta il numero dei portatori di calcoli e degli affetti da calcolosi, con frequenza massima dai 40 ai 55-60 anni. L'Harley ha compilato una statistica di 1000 casi, nella quale 750 si riferiscono ad individui al di sopra dei quarant'anni, 200 a soggetti fra i trenta e quaranta, 40 fra i venti e trenta e 10 al disotto dei venti. Da una statistica del Neuling, raccolta nella Clinica di Kehr, sopra 289 ammalati operati, 237 figurano tra i 35 e 59 anni. Nelle statistiche che si riferiscono a reperti di autopsia (Schröder, Grube e Graff) il numero dei casi di calcolosi al di sopra dei 60 anni è molto maggiore di quello che risulta dalle statistiche operatorie; ciò dipende, secondo Kehr, dal fatto, che nei vecchi la calcolosi è più spesso latente che nei giovani, oppure decorre senza dar luogo a disturbi tali da rendere necessario un intervento chirurgico.

Le cause della maggior frequenza della calcolosi negli adulti e nei vecchi non sono ancora bene conosciute; Charchot ammetteva, che nei vecchi la stasi biliare nella cistifellea è favorita da un processo di atrofia che colpisce le fibre muscolari liscie delle pareti delle vie biliari; secondo altri, negli individui in età avanzata, la chiusura dello sbocco del coledoco nel duodeno, per una minor tonicità dello sfintere di Oddi, sarebbe insufficiente e quindi tale da permettere, con maggior facilità, un inquinamento delle vie biliari per via ascendente, da parte dei materiali settici contenuti nell'intestino. Secondo Hofbauer, il frequente sviluppo dell'enfisema polmonare nei vecchi deve essere considerato fra le cause predisponenti alla calcolosi, in quanto, per la minor mobilità del diaframma, le cui contrazioni respiratorie, secondo Heidenhain, costituiscono uno dei coefficienti meccanici più importanti che concorrono all'espressione della bile dal fegato, si determina una stasi in tutto l'albero biliare, specialmente accentuata nella cistifellea.

Senza voler negare il dovuto valore a tutte queste ipotesi, ritengo che l'opinione più ovvia e più attendibile sia quella prospettata dal Naunyn, il quale spiega il fattore eziologico dell'età col fatto, che negli adulti hanno avuto più tempo di prodursi e di intervenire tutte quelle cause generali e locali che notoriamente predispongono alla calcolosi e cioè, alterazioni del ricambio, malattie infettive, infezioni delle vie biliari, gravidanza ect., e quei coefficienti di natura meccanica che disturbano il regolare deflusso della bile, quali le aderenze nella regione subepatica, compressioni sulle vie biliari ect. determinate da affezioni del fegato, dello stomaco, del pancreas, dei reni, delle capsule surrenali, del peritoneo ecc. ecc.

Sesso. — È un fatto oramai sicuramente stabilito, che la calcolosi biliare è un'affezione assai meno frequente nell'uomo che nella donna, nella quale si manifesta specialmente nel periodo di maggiore attività sessuale. I dati statistici lo dimostrano con indiscutibile evidenza; in una statistica del Friedmann, relativa a 155 casi, 33 si riferiscono all'uomo e 122 alla donna, con una percentuale rispettiva del 20 % e dell'80 % e con un rapporto numerico da 1 : 5; sopra 122 donne, 115 erano maritate, la maggior parte con figli, e soltanto 7 nubili.

Ancora più dimostrativi sono i dati riferiti dal Kehr, rappresentati nella seguente tabella, relativi a 289 casi operati; l'83 % delle donne avevano avuto gravidanze:

Età	Uomini	Donne		Totale
		maritate	nubili	
1 a 9 anni .	0	0	0	0
10 a 19 „ .	1	0	0	1
20 a 29 „ .	3	22	7	32
30 a 39 „ .	16	66	6	88
40 a 49 „ .	39	40	4	83
50 a 59 „ .	26	36	4	66
60 a 69 „ .	7	10	0	17
sopra i 70 „ .	1	1	0	2
	93	175	21	289

Da una statistica di Grube, sopra 940 casi constatati all'autopsia, 764 si riferiscono a donne e 176 ad uomini con un rapporto numerico da 1 : 4,3, quasi eguale a quello che risulta dalle statistiche di Schröder e di altri autori; il Flandin dà una percentuale del 64% per le donne, ed il Chauffard del 71%. — È nota una sola statistica di Ohmari, raccolta a Fukuoko nel Giappone, nella quale la calcolosi risulterebbe sensibilmente più frequente nell'uomo che nella donna, con una percentuale in quest'ultima del 42%; il Myake però, noto chirurgo giapponese, più recentemente ne ha pubblicata un'altra assai più numerosa, nella quale il rapporto di frequenza fra i due sessi, benchè notevolmente inferiore a quello che risulta dalle statistiche europee, è superiore per la donna e cioè da 1 : 3.

Le cause di una così notevole differenza di frequenza della litiasi, debbono attribuirsi, oltre che al sistema diverso di vita, alle differenze di indole fisiologica e biologica che caratterizzano i due sessi. — La vita più sedentaria e muscolarmente meno attiva che conduce la donna, l'uso dei corsetti e di cinture troppo strette, sono cause che senza dubbio hanno la loro importanza, in quanto possono determinare disturbi od ostacoli al normale deflusso della bile, ma non ne danno una spiegazione sufficiente. La ben nota deformazione costituita dal fegato a solchi e le conseguenti deviazioni che può subire la cistifellea, sono bensì fatti più volte constatati e controllabili con relativa facilità, ma d'altra parte è lecito osservare, che anche in questi ultimi anni, nei quali l'uso di busti troppo costringenti non incontra più il favore della moda, non si è potuto constatare, nè una diminuzione dei casi di litiasi biliare, nè una riduzione di frequenza di essi nella donna rispetto all'uomo. La spiegazione deve quindi ricercarsi in ragioni più profonde e cioè nelle speciali condizioni biologiche determinate dalla vita sessuale

della donna, vale a dire dalla gravidanza, dal puerperio, dall'allattamento e dalla menopausa. — L'osservazione clinica e la patologia sperimentale lo hanno, si può dire, definitivamente dimostrato, senza naturalmente averne potuto esattamente determinare le cause ultime; è ciò che vedremo studiando la patogenesi della litiasi.

Gravidanza e puerperio. — Come ho già ricordato riportando la statistica del Kehr, i casi di litiasi che si verificano nel sesso femminile, nella quasi totalità si riferiscono a donne che hanno avuto gravidanze; ma vi ha di più, l'osservazione clinica ha dimostrato, che esiste quasi sempre un intimo rapporto fra lo scoppio della prima colica epatica od il manifestarsi dei primi disturbi, colla gravidanza e col puerperio. — In 144 donne affette da colelitiasi (Chauffard), le prime crisi dolorose si sono presentate 59 volte durante la gravidanza e 24 volte durante il puerperio, con una percentuale rispettiva del 51,75 % e del 25,05 %. Riferendomi ancora alla statistica del Kehr, delle 175 donne maritate, soltanto 5 non avevano avuto figli; fra le 170 rimanenti, in 52, ovvero nel 30 % dei casi, una relazione di causa ed effetto fra gravidanza e colelitiasi potè essere rigorosamente constatata e stabilita. In cinque casi i primi sintomi si manifestarono durante la prima gravidanza, in 18 poco dopo il primo parto, in 16 in occasione di parti successivi, in 10 durante la seconda o le successive gravidanze; in 3 casi invece si verificò un notevole peggioramento dei disturbi preesistenti. Il Kehr fa anche osservare, come fatto molto importante, che in tutti i casi ricordati trovò quasi sempre dei calcoli, ad eccezione di tre, nei quali gli accessi colici erano causati da aderenze pericolecistiche e da pancreatite.

Da tutti questi dati, ai quali potrebbero venire aggiunti molti altri perfettamente concordi (Schroeder, Ruth-Plöger, Grube ect.), ciò che si verifica molto raramente, la gravidanza risulta come uno dei coefficienti eziologici più importanti della litiasi biliare, forse l'unico per il quale il rapporto causale è ammesso senza contestazioni. Le discussioni e difficoltà sorgono quando se ne vuole studiare il determinismo eziologico, e cioè per quali cause la gravidanza favorisce o determina la formazione dei calcoli ed il manifestarsi della malattia.

Gli autori che si sono occupati di questo argomento, hanno preso in considerazione molteplici coefficienti d'indole meccanica, tossi-infettiva e diatesica, la cui azione combinata, per quanto non ancora ben definita nella sua intima essenza, basta a dare una spiegazione logica e, dal punto di vista scientifico, abbastanza soddisfacente.

Riguardo alle cause meccaniche, la gravidanza agisce favorendo o determinando una stasi biliare di grado più o meno accentuato; l'elevazione e l'ingrossamento rapido dell'utero può determinare, sia una compressione diretta sulle vie biliari, esercitata dal fondo, che mediata, per la maggiore pressione alla quale vengono ad essere soggetti tutti gli organi addominali per la diminuita capacità della cavità addominale che ne consegue; l'attività respiratoria del diaframma, che esercita, come ho ricordato, una azione molto favorevole e regolatrice del deflusso biliare, subisce una notevole limitazione; di più, la gravidanza, specialmente se ripetuta, determina facilmente una ptosi generale alla quale partecipa, spesso in grado notevole, anche il fegato, causando spostamenti che possono produrre stiramenti ed inginocchiamenti, più o meno accentuati, delle vie biliari.

Durante la gravidanza vennero segnalate da molti autori sensibili modificazioni istologiche e funzionali da parte del fegato, che, come vedremo studiando la patogenesi della litiasi in rapporto alle alterazioni della cellula epatica, possono costituire dei coefficienti causali di notevole valore. L'Hofbauer potè osservare, nella quasi totalità dei casi studiati, relativi a donne gravide morte durante la gravidanza o durante il parto, una notevole dilatazione di tutto l'albero biliare intraepatico, specialmente a carico dei più fini canalicoli e fatti di infiltrazione grassa a carico delle cellule epatiche. Riguardo alle alterazioni funzionali, vennero con molta frequenza osservati fatti di insufficienza epatica; ad esempio, fu spesso segnalata la presenza (Bar, Daunay, Merletti ect.) di urobilina nel siero e nelle urine, e la tendenza alla tinta subitterica, specialmente nei periodi più avanzati della gravidanza; la prova della glicosuria alimentare venne spesso constatata positiva, e l'eliminazione del *bleu* di metilene ritardata, prolungata od intermittente; la stessa funzione antitossica svolta dalla cellula epatica sembrerebbe (Viola), in molti casi, sensibilmente compromessa. Come cause di tutte queste alterazioni si possono considerare lo stato di iperemia passiva e di stasi biliare nel quale viene a trovarsi il fegato per le cause meccaniche già esposte, e specialmente il sopraccarico di lavoro richiesto alla cellula epatica, per il passaggio di una maggiore quantità di sostanze tossiche costituite dai prodotti di escrezione fetale.

Il coefficiente diatesico, con ogni probabilità il più importante, già intuito dai clinici, è stato notevolmente chiarito, se non definito, in questo ultimo decennio (Chauffard, Laroche, Grigaut, Aschoff, Bacmeister) dalla dimostrazione del costante aumento della colesterina che si verifica nel sangue durante la gravidanza [1]. A questo

---

(1) L'argomento è diffusamente trattato nel capitolo " *Patogenesi della litiasi biliare* ". Vedi pag. 11 e seguenti.

va aggiunto, che con molta probabilità nel corso della gravidanza si verifica un eccesso di pigmenti nella bile, dovuta alla eritrolisi intensa che si produce nel sangue materno. Riguardo all'elemento infezione, sia come agente causale della formazione dei calcoli, che come determinante lo scoppio delle prime manifestazioni cliniche della calcolosi, basta pensare alle condizioni favorevoli nelle quali si trova la donna gravida, specialmente durante il puerperio, a contrarre infezioni, dovute ad una sensibile diminuzione dei poteri di resistenza ed alla facile porta d'entrata che i germi patogeni trovano nella mucosa dell'apparato genitale, nel periodo appena successivo al parto, pei quali la cistifellea, in stato di stasi biliare o già contenente dei calcoli allo stato latente, rappresenta un *locus minoris resistentiae*.

Da una parte quindi, coefficienti di natura meccanica, che predispongono alla stasi biliare, dall'altra aumento dei materiali che normalmente entrano nella costituzione dei calcoli, ed infine la infezione ematogena leggera, che non raramente consegue al parto, rappresentano i tre fattori patogenetici che spiegano la grande influenza che ha la gravidanza nella eziologia della litiasi biliare. Riguardo alla menopausa, non pare debba esserle attribuita grande importanza, almeno in base a quanto è noto dalla osservazione clinica.

Metodo di vita. — La vita sedentaria avrebbe, secondo alcuni, una grande influenza, sopratutto quando è associata a stitichezza abituale e ad una ricca alimentazione; per questa considerazione è opinione abbastanza diffusa, che le classi più ricche siano più soggette alla colelitiasi che non le classi povere, opinione però che attualmente non è condivisa da tutti. Il Kehr, ad esempio, la dichiara più frequente nelle classi povere, fatto questo facilmente controllabile negli Ospedali e nelle Cliniche, dove la diagnosi di calcolosi non è rara, e specialmente nelle sale di autopsia, dove il reperto di calcoli, non diagnosticati in vita, è molto frequente. L'Albert ritiene addirittura che la calcolosi è dovuta più a deficiente che ad una eccessiva alimentazione. Altri autori sostengono, o meglio hanno sostenuto, che gli intervalli troppo lunghi da un pasto all'altro favoriscono la formazione dei calcoli, in quanto la bile soggiorna più a lungo nella cistifellea, ed il Frerichs dà a questo fatto un'importanza molto maggiore di quella che altri attribuiscono alla qualità e quantità dei pasti.

Si crede pure che la vita in ambienti confinati, l'eccessivo lavoro, il *surmenage* intellettuale ect. possano essere considerati come momenti eziologici non privi di valore.

Infezioni e malattie pregresse. — Sulla trattazione dei rapporti fra infezione e litiasi biliare, mi soffermerò a lungo nel capitolo

che riguarda la patogenesi; qui mi basta ricordare, che le malattie infettive in genere (polmonite, influenza, dissenteria, reumatismo poliarticolare acuto) e specialmente il tifo, sono state considerate, e lo vengono ancora da molti autorevoli autori, come possibili fattori eziologici predisponenti o determinanti la litiasi biliare. — Dalla statistica del Neuling, già riportata e relativa a 289 casi operati, nei precedenti anamnestici degli ammalati, venne trovata 12 volte l'influenza, 13 il reumatismo poliarticolare, 2 volte la dissenteria, una volta la peritonite ed in 20 casi il tifo; in questi ultimi però, soltanto in sei fu possibile stabilire un rapporto causale diretto. — Anche dalla già riferita statistica del Friedmann, riflettente 155 casi, risulta in 11 una pregressa febbre tifoide, 6 volte l'appendicite, 8 volte la polmonite, tre volte la *grippe*, una volta la dissenteria. — Naturalmente il rapporto causale fra malattia infettiva e calcolosi è solo ammissibile quando quest'ultima si manifesta a scadenza relativamente breve dalla prima, anche tenendo il debito conto del lungo periodo di formazione e latenza che possono avere i calcoli e della sintomatologia, molto atipica, che per lungo tempo possono dare e che spesso non permette di fissare con esattezza, nel tempo, l'inizio clinico della malattia. — Il determinismo eziologico delle malattie infettive e del tifo in particolare modo, è assai più complesso di quanto non si credesse un tempo, nel quale si ammetteva come causa esclusiva, determinante della litiasi, la localizzazione dei rispettivi agenti microbici nella cistifellea e nelle vie biliari; dagli studi più recenti, che riferirò trattando il problema diatesico della calcolosi, le malattie infettive ed il tifo in particolar modo, agirebbero anche determinando una speciale alterazione del ricambio, rappresentata da un aumento, più o meno forte, della colesterina nel sangue.

Oltre alle malattie infettive, vanno prese in considerazione, dal punto di vista eziologico, anche le affezioni del tubo digerente in genere e specialmente l'appendicite, gli stati catarrali acuti e cronici della mucosa gastro-enterica, l'ulcera gastrica e duodenale, sia per la possibile propagazione, per continuità, del processo infettivo alla mucosa delle vie biliari per via ascendente o, come altri vorrebbero, per via discendente, sia ancora per contiguità, che per ostacoli o disturbi della circolazione biliare causati dalle aderenze alle quali possono dar luogo nella regione subepatica.

Meno facilmente definibile, per quanto universalmente ammesso, è il rapporto eziologico fra colelitiasi e malattie del ricambio (gotta, polisarcia, diabete, arteriosclerosi, artritismo); basterebbe a dimostrarlo il numero considerevole di uricemici, polisarcici, artritici ed arteriosclerotici fra gli ammalati di litiasi biliare, che numerosi convengono nelle più rinomate stazioni di cura idrominerale.

Secondo Brockbank, anche i vizi cardiaci e specialmente la stenosi mitralica, in conseguenza della stasi venosa che determinano nel fegato e quindi anche nelle vie biliari, sarebbero da considerarsi come affezioni predisponenti alla litiasi; l'autore vorrebbe darne la dimostrazione col confronto fra la percentuale del 10,9 % di portatori di calcoli trovata su 504 autopsie di individui affetti da vizi cardiaci e quella del 5,4 % constatata in 847 autopsie di individui esenti da tale affezione; sopra 31 uomini affetti da stenosi mitralica trovò calcoli biliari nel 16,1 % dei casi e sopra 56 donne nel 25 %.

Riguardo a tutte le cause che possono provocare un rallentamento nel corso della bile e che possono quindi rappresentare altrettanti momenti eziologici della litiasi, mi riferisco a quanto verrà esposto nel capitolo relativo ai calcoli da stasi.

CAPITOLO II.

Patogenesi della litiasi biliare

La patogenesi della litiasi biliare costituisce un argomento fra i più discussi di patologia e quindi anche fra i più interessanti, per cui non deve recare meraviglia se il suo studio è stato oggetto di un gran numero di ricerche; ma più le indagini si sono moltiplicate ed approfondite ed altrettanti problemi nuovi e sempre più ardui sono sorti, la cui soluzione venne insistentemente cercata, sia nel campo della clinica e dell'anatomia patologica, che in quello della biologia e della biochimica. Purtroppo, come avviene di tutte le questioni d'indole biologica, quando, dal progredire dell'indagine sono portate ad affrontare direttamente lo studio delle cause di un dato fenomeno, così pure nei riguardi della patogenesi della litiasi, giunte allo studio del determinismo biologico e biochimico dei calcoli, l'induzione sperimentale e la speculazione obbiettiva hanno dovuto cedere il passo all'intuizione, generatrice feconda di molte ipotesi, alcune ardue e geniali, ma che dal punto di vista scientifico lasciano tuttora insoluto il problema.

Una sintesi chiara ed obbiettiva del complesso argomento, dato il gran numero delle ricerche eseguite, in gran parte di carattere puramente analitico, e la molteplicità delle vie battute dall'indagine, è un compito piuttosto arduo; più difficile ancora è il trarne delle conclusioni chiare e ben definite, trattandosi di una questione ancor molto dibattuta e soggetta a controversie. Con tutta probabilità sono queste le ragioni per cui quasi tutti i trattatisti, anche i più valenti, sorvolano molto spesso sul capitolo della patogenesi e, molti autori, che si sono specialmente occupati dell'argomento, tendono ad essere unilaterali nella sua trattazione, prendendo in considerazione o discutendo soltanto quei fatti che servono a sostenere

i risultati delle loro ricerche o ad avvalorare le ipotesi, più o meno geniali, da essi formulate.

Alla trattazione analitica dell'interessante problema, credo opportuno far precedere una rapida esposizione dell'evoluzione storica delle principali teorie, che possa dare una visione sintetica della patogenesi della litiasi nelle sue molteplici interpretazioni, senza la quale potrebbe riuscire assai difficile l'orizzontarsi attraverso la lunga enumerazione dei fatti acquisiti dall'indagine sperimentale e dall'osservazione clinica ed anatomo patologica, e poco agevole la loro logica coordinazione.

1. - Evoluzione storica delle principali teorie.

A Paracelso si deve una delle prime teorie che si conoscano, cioè la teoria delle *malattie tartaree:* il *tartarus*, al quale veniva riconosciuta una origine esogena, alimentare, ed una endogena dovuta ad alterazioni del ricambio, sotto l'azione di un principio coagulante, chiamato „*spirito di sale*", si fissa nei più diversi organi e tessuti e vi si accumula; a tale accumulo nella bile e nelle vie biliari, veniva attribuita la genesi dei calcoli biliari. Altri autori vollero in seguito portare qualche variazione, senza però intaccarla nel suo principio essenziale, alla teoria Paracelsiana, ammettendo (Plater), come causa efficiente della calcolosi epatica, alcuni, la ricchezza del siero in sostanze terrose, in certe circostanze capaci di concretarsi in un calcolo, altri, l'intervento di un *fermento pietrificante* di origine idrica.

Una rivista completa di tutte le antiche teorie riuscirebbe interminabile ed inopportuna, poichè, salvo rarissime eccezioni, non hanno ormai che il valore di curiosità storiche; basti ricordare che nel trattato di Th. Soemmering „*De concrementiis biliariis corporis humani*", pubblicato nel 1795, sono ricordati più di duecento autori che fino a quei tempi si erano occupati dell'argomento, formulando le ipotesi più stravaganti. Ricorderò, perchè non prive di un certo valore intuitivo, l'ipotesi di Silvio, che ammetteva come fattore fondamentale della litiasi uno stato vischioso della bile e quella di Borrichius, secondo la quale la genesi dei calcoli biliari doveva avere come coefficienti essenziali una eccessiva acidità del sangue ed il ristagno della bile nella cistifellea. Una interpretazione molto semplicista e d'indole puramente meccanica venne data da Boerhaave, Van Swieten e Vater i quali attribuirono la causa della calcolosi epatica all'ispessimento della bile.

Soltanto con Maclury e Forbes e più tardi col Thénard, all'inizio del XIX secolo, comincia realmente ad essere preso in seria considerazione il determinismo chimico-fisico dei calcoli; i primi, con una ipotesi un po' fantastica, pensarono che gli acidi gastrici avessero a determinare la decomposizione e la coagulazione della bile nel duodeno e nella cistifellea ed il Thénard, con maggiore fondatezza ed in base a dati sperimentali, per quanto incompleti, attribuì la precipitazione delle materie coloranti costituenti il calcolo, alla diminuzione della quantità di soda esistente nella bile. Secondo altri ancora, come il Brambson ed il Verehyen, l'origine dei calcoli era da attribuirsi, sia ad un eccesso di calce nella bile, determinante la precipitazione dei pigmenti biliari allo stato di combinazione calcarea, insolubile, sia ad una decomposizione del taurocolato di soda, per sostituzione parziale della soda colla calce, capace di produrre la precipitazione dei pigmenti e della colesterina; generalmente da tutti quegli autori veniva considerato, come fattore patogenetico di grande importanza, il catarro delle vie biliari.

Col progredire dell'osservazione clinica ed anatomo-patologica, e più ancora in seguito ai progressi fatti negli studi di chimica biologica, le dottrine patogenetiche della litiasi vanno diventando più complesse ed acquistando maggior fondatezza, tanto che il Frerichs, nel suo classico " *Traité des maladies du foie* „ edito nel 1877, pone con geniale intuizione e chiarezza le basi sulle quali deve svolgersi, e realmente si è svolto in seguito, lo studio del problema patogenetico e cioè la ricerca delle cause che determinano la precipitazione delle sostanze che costituiscono il nucleo primitivo del calcolo e le modalità colle quali esse precipitano e si agglomerano. La bile normale contiene tutti gli elementi che generalmente partecipano alla costituzione di un calcolo, ma essi vi rimangono in soluzione finchè non subisce alterazioni, e non cominciano a precipitare che allorquando il colato di soda, poco stabile, si decompone per azione di un aumento della secrezione mucosa da parte dell'epitelio e delle ghiandole della cistifellea; colla decomposizione del colato di soda, diminuisce il potere solvente della bile per la colesterina, che precipita, ed avviene un cambiamento di reazione della bile che da alcalina diventa acida, mutamento che determina pure la precipitazione della bilirubina, insolubile nell'acqua, ma facilmente solubile nel colato di soda od in qualsiasi altro liquido alcalino. Ma perchè tale precipitazione avvenga e si verifichi la formazione di un calcolo, è necessario l'intervento di due fattori che il Frerichs definisce essenziali e cioè il prolungato soggiorno della bile nella cistifellea e lo stato catarrale della sua mucosa, come già avevano sostenuto l'Heim ed il Meckel (1856). Riguardo alla calce, uno dei costituenti

principali dei calcoli, ne attribuiva l'origine alla mucosa della cistifellea e, nei riguardi della colesterina, formulava l'ipotesi di un possibile rapporto fra l'ipercolesterinemia, spesso riscontrata nei vecchi e la maggior frequenza della litiasi biliare nell'età senile.

Stasi della bile, decomposizione del colato di soda con conseguente mutamento della sua reazione da alcalina in acida e diminuzione del suo potere solvente rispetto alla bilirubina ed alla colesterina, stato catarrale della mucosa e l'eventuale influenza dell'ipercolesterinemia, ecco in riassunto, secondo il Frerichs, i coefficienti patogenetici essenziali della litiasi biliare.

Con questa dottrina vennero stabiliti quei principi fondamentali sulla genesi della calcolosi biliare, che, successivamente ripresi e maggiormente sviluppati, servirono di base alla dottrina diatesica del Bouchard e della sua scuola, recentemente ripresa dallo Chauffard, alla teoria infiammatoria, consacrata dai lavori di Naunyn, ed alla teoria mista, esposta in questi ultimi anni dall'Aschoff e Bacmeister.

Secondo il Bouchard, la formazione dei calcoli biliari dipende da disturbi della nutrizione. Perchè la colesterina, derivante, in parte dall'alimentazione, in parte dal ricambio del sistema nervoso, possa mantenersi in soluzione nella bile, sono necessarie le seguenti condizioni: che il mezzo sia alcalino, che la colesterina non subisca un aumento in rapporto agli altri elementi costitutivi della bile, e che quindi non si produca in maggior quantità nell'organismo, e che non si verifichi nella bile un eccesso di calce, poichè questa, combinandosi cogli acidi grassi e gli acidi biliari, vi sostituisce la soda e la potassa, formando dei colati insolubili. Colla diminuzione dei saponi di soda e di potassa, e dei sali che gli acidi biliari formano con queste basi, diminuisce il potere solvente della bile rispetto alla colesterina. Ora, se per alterazioni del ricambio o per inadatta nutrizione si produce nell'economia dell'organismo un aumento della colesterina ed una eccessiva produzione di acidi, che da una parte neutralizzano l'alcalinità della bile rendendone acida la reazione, e dall'altra, per la loro azione solvente, sottraggono la calce agli elementi anatomici aumentandone il tasso nei liquidi di escrezione e secrezione e quindi anche nella bile, la colesterina precipita. Tali modificazioni si realizzerebbero tutte le volte che le combustioni organiche vengono compromesse nella loro attività, come può avvenire nella donna durante il periodo della gestazione, negli individui di età avanzata, in coloro che conducono vita sedentaria, ed in quelli che si nutrono eccessivamente, cioè appunto in quelle persone che con maggiore frequenza vanno soggette alla calcolosi epatica. Oltre a tali coefficienti d'indole diatesica, rappresentano un fattore patogenetico di grande importanza tutte quelle cause di na-

tura meccanica, che ostacolano o disturbano la libera circolazione della bile nella cistifellea. In conclusione il Bouchard concepiva la litiasi biliare come la conseguenza di una alterazione del ricambio, caratterizzata da una eccessiva produzione di acidi ed eventualmente di colesterina.

Contemporaneamente o quasi all'enunciata teoria umorale, il Müller di Kiew (1885), avendo constatato all'esame istologico di alcune cistifellee calcolose la presenza di un numero considerevole di ghiandole mucipare, mancanti o quasi nelle cistifellee non contenenti calcoli, emise l'ipotesi, che la formazione dei calcoli ed il loro numero stesse in rapporto colla maggiore o minore quantità di ghiandole di cui è fornita la vescichetta biliare; dico subito, per non ritornarvi più sopra, che ricerche successive tolsero ogni valore alle conclusioni del Müller, pur confermando l'osservazione da lui fatta, della comparsa, nei processi infiammatori cronici od acuti recidivanti, di ghiandole mucipare in parti della cistifellea normalmente prive (corpo e fondo) e del notevole aumento di quelle esistenti nella porzione del collo.

Coll'avvento della batteriologia, la posizione della litiasi biliare, fino allora mantenuta fra le malattie diatesiche, cambia completamente, per diventare una malattia di origine infiammatoria; il fattore patogenetico necessario ed esclusivo, per molti anni indiscusso, diventa l'infezione.

Nel 1866 il Galippe, per il primo, formulò la teoria microbica dei calcoli in genere e di quelli biliari in specie. I germi patogeni, trovando nelle secrezioni fisiologiche e patologiche un mezzo favorevole al loro sviluppo, vi eserciterebbero delle azioni chimiche elettive, provocando delle scomposizioni, con conseguente precipitazione di sostanze, che allo stato normale si trovano in soluzione; tale concetto patogenetico si appoggiava ai risultati di sue ricerche sulla flora microbica dell'intestino, sulla penetrazione dei microrganismi nelle vie biliari per via ascendente o discendente, e specialmente sulla dimostrazione di germi nel centro dei calcoli.

La comunicazione del Naunyn al Congresso di Wiesbaden nel 1891, ed i suoi studi successivi e della sua scuola, proseguiti da quell'anno fino al 1905, edificarono su solide basi sperimentali la teoria infettiva della calcolosi epatica, che diventò la conseguenza di una affezione di natura infiammatoria, localizzata alla mucosa delle vie biliari e non una malattia dipendente da disturbi della nutrizione o del ricambio generale. La quantità di calce e di colesterina contenuta nella bile è costante e non subisce variazioni, sia per effetto dell'alimentazione, che per alterazioni del ricambio, nè per un aumento di detti elementi nel sangue. La bile contiene sempre una quantità sufficiente

di sali biliari, di saponi e di grassi, per mantenere in soluzione la colesterina, anche se i sali biliari vengono precipitati o decomposti, poichè i prodotti di sdoppiamento che si formano in conseguenza di tali processi (glicocolla ed acido colalico) sono capaci di mantenere disciolta la colesterina. Per tutte queste ragioni, la formazione dei calcoli non può venire spiegata col solo intervento di processi fisico-chimici, ma è necessario ammettere l'azione concomitante di una stato irritativo, quasi sempre di origine infiammatoria, della mucosa delle vie biliari. La calce e la colesterina che partecipano alla costituzione dei calcoli, non provengono direttamenta dalla bile, nè possono essere considerate come un prodotto di secrezione della cellula epatica; l'una e l'altra derivano dalla mucosa della cistifellea e precisamente dalle cellule epiteliali desquamate. Per effetto della stasi, determinata da cause meccaniche, e per l'intervento concomitante di una infezione secondaria, si determina una colecistite, che alla sua volta provoca una intensa desquamazione epiteliale; la mucosa infiammata secerne una maggior quantità di calce, che in presenza di albumina, fornita in maggior quantità dalla secrezione mucosa e dalla distruzione epiteliale, si combina colla bilirubina per formare del bilirubinato di calcio insolubile. D'altra parte, le cellule epiteliali desquamate, in seguito ad un processo di disintegrazione, mettono in libertà della colesterina sotto forma di masse amorfe di mielina, che successivamente cristallizzano. I residui epiteliali, mescolati al muco ed i precipitati di bilirubinato di calcio, costituiscono un nucleo di precipitazione, attorno al quale precipitano e cristallizzano il bilirubinato di calcio e la colesterina; così si formerebbe il calcolo primitivo, che successivamente si accresce per apposizione di nuovi strati. La colesterina poi, secondo il Nannyn, sostenuto nella sua ipotesi dal mineralogista M. Bücking, potrebbe penetrare nella massa del calcolo, dall'esterno all'interno, e cristallisarvisi, attraverso piccoli pori chiamati " canali d'infiltrazione „.

Tale dottrina, che ho cercato di riassumere brevemente, per la quale tornava in onore il vecchio " catarro litogeno „ di Mekel (1856), fu il punto di partenza di una serie interminabile di ricerche anatomo patologiche, cliniche e sperimentali sulle relazioni esistenti fra infezione e litiasi biliare, dirette cioè allo studio del microbismo delle vie biliari e della bile allo stato normale e patologico, ed a definire l'azione svolta dai microrganismi nel processo di precipitazione degli elementi formatori del calcolo ed in particolar modo della colesterina.

I risultati dell'esame batteriologico delle vie biliari, della bile e dei calcoli nella litiasi (Duprè, Letiènne, Gilbert, Dominici, Girode, Fournier, Hartmann, ecc. in Francia, Marcantonio, Luzzatto, Bignami,

Marchiafava, ecc. in Italia, Nannyn, V. Mieczkowsky, Myake, Kramer, Ehret e Stolz, Aschoff e Bacmeister, ecc. in Germania) furono concordi nello stabilire la frequente presenza, nel centro dei calcoli e nella bile delle colecistiti calcolose, di germi patogeni ed in preferenza del *bact. coli* e del *bacillo del tifo;* con molta minor frequenza vennero coltivati lo *stafilococco aureo*, lo *strettococco*, il *proteus* ed alcuni germi anaerobi, quali l'*enterococco,* il *perfringens*, il *micrococcus foetidus,* ecc.

Le ricerche invece sul microbismo della bile e delle vie biliari allo stato normale, nell'uomo e negli animali, condussero a conclusioni assai poco concordi, talora opposte, in quanto alcuni autori (Netter, Naunyn, Bucher, Girode, V. Mieczkowsky, Fraenkel, Krause, Myake, Busingo, Aschoff e Bacmeister ecc. per citarne i principali) ne stabilirono l'asetticità completa, nel mentre altri, (Friedmann, Ehret e Stolz) insemenzando notevoli quantità di bile, raccolta dalla cistifellea, la trovarono infetta nella metà circa dei casi esaminati. Più tardi, nel 1904, comparve il noto lavoro di Gilbert e Lippmann " *Sul microbismo normale e patologico delle vie biliari* „, citato in tutti i lavori e trattati concernenti la litiasi biliare, specialmente nella letteratura francese, nel quale si concluse per la presenza costante nelle vie biliari extraepatiche, allo stato normale, di una ricca flora batterica latente, aerobica ed anaerobica, quantitativamente e qualitativamente variabile nei riguardi della sua distribuzione topografica. In seguito a questi risultati, che non vennero confermati da successive ed analoghe ricerche di Abrami, Aschoff, Bacmeister, Busingo e Marcozzi e da alcune mie osservazioni personali, alla teoria dell'infezione ascendente e discendente delle vie biliari, ben documentata da numerose indagini sperimentali, venne aggiunta e quasi sostituita la dottrina dell'infezione autogena.

Contemporaneamente a questi studi, venne istituita una lunga serie di indagini sul determinismo microbico dei calcoli, dirette a dimostrare l'azione litogena dei germi patogeni e specialmente del *bact. coli* e del *bac. del tifo.*

I tentativi fatti per ottenere *in vitro* dei calcoli, inficiando la bile sterile o delle miscele artificiali ad essa simili per composizione chimica, (Italia, Gèrard, Kramer, ecc.) condussero alla conclusione, che i microrganismi che conferiscono al mezzo nel quale vengono coltivati una reazione acida, favoriscono o determinano la precipitazione della colesterina. Esperienze successive (Duranton e Bacmeister) dimostrarono invece, che il cambiamento di reazione del mezzo da alcalino in acido, non era necessario per la precipitazione della colesterina, la quale si verificava anche insemenzando la bile con germi (ad esempio il *bac. piocianeo*) che aumentano l'alcalinità del mezzo di coltura.

Tale divergenza di risultati diede impulso a nuove indagini; l'Hexner e Heyrowsky, che affrontarono questo studio con una lunga serie di esperienze, poterono dimostrare, che alcuni germi, quali il *bact. coli*, il *bac. del tifo*, il *bac. piocianeo*, lo *stafilococco* e lo *strettococco*, hanno la proprietà di distruggere in grado sensibilissimo i sali biliari e che essendo detti sali i principali solventi della colesterina, alla loro diminuzione doveva essere attribuita la precipitazione del lipoide.

Il Lichtwitz, in un importante lavoro che riassumerò a suo tempo, considerando la precipitazione degli elementi costituenti i calcoli sotto l'aspetto dell'equilibrio colloidale, sostenne, che la precipitazione della colesterina non era da mettersi in rapporto, nè coll'acidificazione del mezzo, nè colla diminuzione dei sali biliari indotte dai germi patogeni, ma bensì colla carica elettrica degli altri colloidi contenuti nella bile e specialmente colla presenza di sostanze albuminoidi, e che appunto le sospensioni microbiche si comportavano, a tale riguardo, come delle soluzioni elettro-colloidali di albumina.

I risultati di tutte queste ricerche, malgrado qualche divergenza nella loro interpretazione, concordi nel dimostrare come fattore patogenetico essenziale e necessario della calcolosi biliare l'azione dei germi patogeni, sembravano confermare in modo assoluto la dottrina di Naunyn dandole una solida base sperimentale. A tale conferma, portò pure un notevole contributo positivo la produzione sperimentale dei calcoli negli animali, ottenuta per la prima volta dal Mignot col determinare uno stato di inerzia della cistifellea e quindi di stasi e coll'introduzione nella sua cavità di germi patogeni molto attenuati. Questi risultati positivi, in confronto colla negatività assoluta di precedenti esperienze eseguite, sia coll'introduzione di corpi asettici diversi, che colla legatura semplice del coledoco o del cistico, o colla introduzione nella cavità cistica, di corpi estranei settici o di sostanze chimiche capaci di modificare la costituzione chimica della bile, venivano confermati da altri autori (Gilbert, Dominici, Fournier, Myake, Italia) e più tardi dal Cushing, Klinkert e Flandin; questi ultimi avevano pure ottenuto delle concrezioni biliari, determinando una infezione ematogena della cistifellea mediante iniezioni endovenose di colture virulente ed attenuate di *bact. coli* e di *bac. del tifo*, previa traumatizzazione semplice della cistifellea od introduzione di un'ansa di filo di seta nella sua cavità.

Una severa revisione critica di tutti i fatti che sono andato rapidamente esponendo e specialmente gli studi di Aschoff e di Bacmeister, determinarono un nuovo indirizzo nello studio della patogenesi della calcolosi e svilupparono nuove vedute le quali intaccarono profondamente la teoria infiammatoria, che sembrava aver ricevuto una con-

ferma definitiva, incontestabile. Secondo questi autori, preceduti nella loro dimostrazione anatomo-patologica e sperimentale, da una ipotesi molto intuitiva di V. Renwers, sulla possibilità della formazione di calcoli asettici per il semplice intervento della stasi, il postulato di Naunyn dell'esclusiva origine infiammatoria di tutti i vari tipi di calcoli, indistintamente, non è esatto. In molti casi, alla calcolosi infiammatoria precede una calcolosi asettica, latente, ed alla diversa struttura e composizione chimica dei calcoli corrispondono diverse condizioni che presiedono alla loro formazione. Vi sono dei calcoli che si producono nella cistifellea semplicemente dilatata dalla stasi, non infiammata, e senza l'intervento di microrganismi e sono i *calcoli solitari di colesterina, raggiati.* La colesterina non viene fornita, come ammetteva il Naunyn, dalle cellule epiteliali desquamate, ma proviene dalla bile e precipita per una decomposizione autoctona della bile stessa stagnante, senza l'intervento dell'infezione. Il calcolo asettico di colesterina può rimanere a lungo latente, come un semplice corpo estraneo, ma può anche, in certe condizioni e con relativa frequenza, favorire l'attecchimento di germi patogeni nella cistifellea, o addirittura esserne la causa, con conseguente infiammazione ed eventuale formazione di altri calcoli, dall'Aschoff chiamati " *infiammatorî* „. I calcoli che si formano sul terreno dell'infezione, differiscono dal calcolo asettico di colesterina, per la loro maggior ricchezza in calce, che viene loro fornita dagli essudati infiammatorî e dalla maggiore attività secernente delle ghiandole mucipare; dal calcolo stesso di colesterina, per apposizione di strati, più o meno spessi e più o meno numerosi, caratterizzati da una notevole ricchezza in calce, sotto forma di carbonato e di bilirubinato, si forma un calcolo detto di " *combinazione* „ che ha come nucleo nettamente riconoscibile il calcolo asettico colesterinico primitivo, avviluppato da un mantello, calcareo-pigmentario, tanto più sviluppato, quanto più intenso è stato il processo infiammatorio secondario e quindi quanto maggiore è stato l'aumento di calce nella bile.

Accanto al calcolo di combinazione, si possono costituire, come formazioni primitive e sempre per l'azione spiegata dall'infezione, altri calcoli, detti " *misti* „ perchè costituiti da calce, pigmenti e colesterina, che riguardo alla loro struttura possono assumere i più diversi aspetti. Riassumendo, in molti casi, secondo Aschoff e Bacmeister, alla litiasi infiammatoria può precedere una calcolosi asettica; è però possibile in molti casi, che si stabilisca un processo infiammatorio, senza che ad esso abbia preceduto la formazione di un calcolo asettico, quando cioè contemporaneamente o quasi allo stabilirsi della stasi, si verifica una infezione della cistifellea; si ha allora la formazione diretta dei calcoli misti infiammatorî, per cui nella vesci-

chetta non si trovano, nè il calcolo di colesterina, nè quello di combinazione.

Questi nuovi concetti patogenetici che ho riassunto rapidamente e sui quali dovrò ritornare con una trattazione assai più diffusa, non tanto per poterne affermare l'assoluta incontestabilità, quanto per dimostrarne le solide basi sperimentali ed anatomo-patologiche sulle quali si fondano, vennero in sostanza a dimostrare la possibilità della formazione di un dato tipo di calcolo senza l'intervento del coefficiente infezione. D'altra parte però, la stasi biliare, benchè concordemente riconosciuta come una delle cause fondamentali, non poteva esserlo come causa determinante della litiasi, per il fatto, di comune osservazione, che in molti casi di stasi biliare prolungata, completa o parziale, determinata da occlusioni del coledoco per processi infiammatorî, tumori, cisti parassitarie ecc., o da compressione delle vie biliari esercitata da affezioni infiammatorie o neoplastiche degli organi circostanti, non si verifica la produzione di calcoli.

Dato quindi che la stasi non poteva di per sè sola essere riconosciuta come causa sufficiente, benchè necessaria, della litiasi, e che i calcoli possono formarsi anche senza l'intervento di processi infiammatorî, ne venne come logica conseguenza il sospetto, che oltre all'elemento meccanico *stasi* ed al fattore *infezione*, dovesse intervenire un altro coefficiente predisponente e forse anche determinante, consistente nell'elaborazione, da parte del fegato, di una bile anormale, dalla quale la colesterina potesse più facilmente precipitare, ovvero in una discrasia biliare.

In tal modo, il problema patogenetico, che pareva definitivamente risolto dalla teoria infettiva, diventava assai più complesso di quanto si potesse supporre; il fattore diatesico, umorale, già invocato dal Frerichs, e dal Bouchard, dopo molti anni di studi e di discussioni, ritornava ad essere preso in seria considerazione e ripresentato sotto una veste nuova e geniale specialmente per opera dello Chauffard e della sua scuola. Dalle sue ricerche, in seguito controllate da molti altri autori, sulla variazione della colesterina nel sangue in rapporto coi vari stati morbosi, è risultato, che in tutte le condizioni nelle quali più facilmente si osserva la calcolosi biliare (stato gravidico, convalescenza di malattie infettive e specialmente del tifo) e nei litiasici stessi, è dimostrabile una costante ipercolesterinemia con tendenza a depositi locali di colesterina. D'altra parte, recenti ricerche sulla variazione quantitativa della colesterina nella bile, hanno dimostrato, contrariamente a quanto aveva concluso il Naunyn, che il tasso della colesterina biliare non è costante, ma soggetto a sensibili variazioni in rapporto coll'alimentazione (Goodmann, Pribram, Gardner, Grigaut, Bacmeister, d'Amato, Fasiani ecc.), collo

stato gravidico (Mc Nee, Bacmeister, Chauffard, Grigaut, Sidney Peirce, Fasiani) e colla litiasi (Kausch).

In virtù di questi fatti e dei risultati di altri studi condotti nel campo della chimica biologica, sulle proprietà chimico fisiche della colesterina, sulla sua origine e suo ricambio, e sul determinismo dell'ipercolesterinemia nei litiasici, i rapporti fra calcolosi epatica ed un alterato ricambio colesterinico, dipendente, sia da alimentazione inadatta che da alterata funzione della cellula epatica o di alcune ghiandole a secrezione interna, andarono acquistando solide basi scientifiche, tanto da permettere allo Chauffard di considerare la precipitazione della colesterina nella bile e la formazione dei calcoli biliari, come un episodio di una speciale discrasia colesterinica.

Da questo rapido riassunto, nel quale ho cercato di prospettare, in modo sintetico, le principali dottrine formulate per spiegare l'origine della calcolosi biliare, risulta evidente la complessità di questo interessante problema patogenetico, la cui soluzione è ancora ben lungi dall'essere raggiunta, nè può esserlo con una sola delle teorie enunciate. È un errore il voler affermare che tutti i calcoli biliari sono indistintamente ed esclusivamente di natura infiammatoria, o che tutti ripetono la loro origine da un fattore diatesico, o meglio il voler considerare il calcolo biliare come l'esponente di una alterazione esclusivamente locale o di alterazioni di indole esclusivamente generale. Allo stato attuale delle nostre cognizioni, è logico ammettere, dal punto di vista della patogenesi, l'esistenza di diverse forme di litiasi biliare, dovute alla diversa associazione dei fattori patogenetici enunciati, o meglio al prevalere di uno di essi, sia esso meccanico, infettivo o diatesico. Una analisi minuziosa ed ordinata dei fatti finora sicuramente provati, sui quali si fondano le diverse teorie, porta, come vedremo, a questa conclusione.

2. - L'infezione come fattore patogenetico della litiasi biliare.

Lo studio della teoria infettiva della calcolosi, consiste nella dimostrazione e nella discussione di tutti quei fatti desunti dall'indagine clinica, batteriologica e sperimentale, relativi ai rapporti esistenti fra litiasi ed infezione delle vie biliari, fatti pei quali, dalla grande maggioranza dei patologi, e per un lungo periodo di tempo, l'origine microbica dei calcoli biliari venne considerata come un dogma.

Per procedere ad uno svolgimento logico e completo di questo argomento, strettamente connesso con quella dell' infezione delle

vie biliari e largamente illustrato dalla batteriologia clinica e sperimentale, con risultati spesso contradditori o di assai dubbia interpretazione, ritengo necessario studiare separatamente e nell'ordine seguente le diverse questioni che ad essa si riferiscono e cioè:

1.° Il microbismo della bile e delle vie biliari in condizioni normali e l'azione esercitata dalla bile sullo sviluppo dei microrganismi patogeni.

2.° Il microbismo della bile, delle vie biliari e dei calcoli nella litiasi.

3.° Il meccanismo d'infezione delle vie biliari.

4.° L'azione precipitante svolta dai germi sugli elementi costituenti della bile, ed in particolare modo di quelli che maggiormente partecipano alla costituzione dei calcoli.

5.° Il determinismo fisico-chimico dei calcoli in rapporto all'infezione.

Per quanto riguarda la patogenesi clinica, mi riferisco a quanto è stato detto nel capitolo relativo alla eziologia.

a) Sul microbismo fisiologico delle vie biliari.

Malgrado le ricerche batteriologiche sull'argomento siano state molto numerose, pure la questione relativa alla sterilità o meno della bile e delle vie biliari in condizioni normali, non si può dire ancora completamente risolta; i risultati pubblicati dai diversi ricercatori sono contradditori, benchè si vada delineando, specialmente in base alle ricerche più recenti, una notevole tendenza ad ammetterne, come dimostrata, la sterilità assoluta.

Prima ancora dell'avvento delle dottrine di Pasteur, il Blainville (1833) aveva segnalato nella bile la presenza " *d'animalcules* „ dell'ordine dei vibrioni; assai più tardi, Ch. Robin descrisse dei vibrioni e dei bacteri della bile, che classificò come appartenenti al genere *leptotrix*, la cui presenza attribuiva a fenomeni di decomposizione post-mortale della bile, in base al fatto, che non aveva potuto rilevarne la presenza in quella tolta a giustiziati, subito dopo la morte. Furono i lavori di Netter, Dupré, Thiroloix, Gilbert, Girode, Fraenkel e Krause, Myake e Mieczkowski che portarono il primo contributo veramente notevole allo studio della questione.

Il Netter (1886) descrive per il primo due specie microbiche, che durante la vita normalmente si trovano nell'ultima porzione del coledoco, e cioè lo stafilococco aureo ed un bacillo caratterizzato da colonie bianche ed opache; allo stato normale la bile della cistifellea è perfettamente sterile, ma basta allacciare l'ultima porzione del

coledoco, appena al di sopra dell'ampolla di Vater, per determinare una invasione bacterica di tutto l'albero biliare.

Il Dupré (1891), nella sua tesi sulle infezioni biliari, conclude per la sterilità assoluta della bile e delle vie biliari in condizioni normali e ciò in base ad una lunga serie di ricerche personali, nelle quali, nè gli esami diretti, nè le colture in diversi terreni, nè l'inoculazione in animali di bile prelevata asetticamente dalla cistifellea di cani, diedero alcun risultato positivo. Tale constatazione venne confermata in seguito dalle ricerche di Gilbert, Girode, Thiroloix, Naunyn, Myake, Mieczkowski ed altri, con numerosi esami batteriologici di bile prelevata dalla cistifellea di animali diversi, durante la vita.

Le indagini successive di Ehret e Stolz (1901), praticate su vasta scala, portarono a risultati completamente opposti; detti autori sostennero, che l'asetticità della bile, confermata dai precedenti ricercatori, era il risultato di una tecnica difettosa, in quanto il liquido da coltivare veniva insemenzato in quantità insufficiente; insemenzando da tre a quattro cmc. di bile, invece di due o tre ansate, nella proporzione almeno da uno a nove col substrato di coltura, trovarono, che nella maggior parte dei casi la bile degli animali, esenti da qualsiasi affezione constatabile, è infetta, specialmente se viene prelevata dalla cistifellea in stato di forte destensione; le colture furono positive in 11 casi sopra 15 per le cavie, in 47 sopra 64 nei bovini ed in 5 sopra 7 nei cani; i microrganismi isolati furono il *bacterium-coli* e, molto spesso, un bacillo molto simile al *subtilis.*

Il Mosse, quasi contemporaneamente, in base all'esame della bile vescicolare di otto cani, giunse alle stesse conclusioni; in essi trovò tre volte la bile inquinata dal *bacterium-coli.*

Le esperienze di Gilbert e di Lippmann, esposte nella nota tesi " *Le microbisme biliaire normale e pathologique* „ largamente citata nella letteratura francese contemporanea, portarono una larga conferma a questi risultati. Secondo questi autori, i risultati negativi delle precedenti indagini erano dovuti, non solo alla insufficienza della quantità di bile insemenzata, ma più ancora al fatto, che erano state fino allora trascurate le colture della bile in anaerobiosi. In base alle loro ricerche sulla bile prelevata nei vari segmenti delle vie biliari extraepatiche, in diverse specie di animali viventi o di recente uccisi (cavie, conigli, gatti, cani, bovini e suini) e coltivata in anaerobiosi col metodo di Veillon e Zuber, vennero alle seguenti conclusioni:

1.° Le vie biliari extraepatiche, allo stato normale, sono abitate lungo tutto il loro percorso da microrganismi aerobi ed anaerobi;

tale microbismo latente si estende dal loro sbocco nel duodeno alla biforcazione del dotto epatico.

2.° Dal punto di vista batteriologico, l'albero biliare può venire diviso in cinque zone e cioè:

a) *Una prima zona*, che comprende l'ampolla di Vater ed il terzo inferiore del dotto coledoco, *zona classica dell'infezione*, sede di una flora bacterica mista aero-anaerobiotica, molto abbondante, nella quale gli aerobi sono in numero molto superiore agli anaerobi; dalle colture ottenute colla bile prelevata in questo segmento, si sviluppa una tale varietà e quantità di colonie, da riuscirne quasi impossibile la identificazione di tutte.

b) *Una seconda zona*, o di transizione, *di aerobiosi decrescente*, corrispondente al terzo medio del coledoco, nella quale il numero degli aerobi va rapidamente scomparendo per essere totalmente sostituiti da germi anaerobi; in questo tratto vennero isolate, nelle varie esperienze fatte nei diversi animali, due specie di germi aerobi, lo *stafilococco bianco* e il *colibacillo*, e quattro specie di anaerobi e cioè il *funduliformis*, *l'enterococco*, il *perfringens* e il *bac. fragilis*.

c) *Una terza zona d'anaerobiosi pura*, corrispondente al terzo superiore del coledoco ed alla cistifellea, nella quale gli aerobi sono totalmente scomparsi. In due casi soltanto venne isolato il *bacterium coli*, anaerobio facoltativo, mentre in tutti i casi poterono essere identificati da quattro o cinque specie di anaerobi stretti. Il microbismo vescicolare è più sviluppato negli animali carnivori, che negli erbivori.

d) *Una quarta zona*, che corrisponde al dotto epatico ed alla sua biforcazione, *di anaerobiosi decrescente;* le colture diedero reperto positivo una volta su dieci.

e) *Una quinta* ed ultima zona di *sterilità assoluta*, corrispondente ai dotti epatici ed alle vie intraepatiche.

3.° I germi aerobi più costanti, il *colibacillo* e l'*enterococco*, raramente oltrepassano la porzione media del coledoco. Gli anaerobi più frequenti, sono in ordine decrescente, il *funduliformis*, il *perfringens*, il *fragilis*, il *ramosus* ed il *radiiformis*.

Credo che dal punto di vista batteriologico, non sarebbe possibile essere più schematici; ad ogni modo è facile comprendere, come la constatazione di un microbismo biliare cavitario, fisiologico, assumesse una notevole importanza nei riguardi della patogenesi delle infezioni delle vie biliari nell'uomo, e di conseguenza anche per la patogenesi infettiva della litiasi biliare, in un epoca (1904) nella quale, come già dissi, l'origine microbica dei calcoli era ritenuta quasi come dogmatica. Senza bisogno di invocare una infezione ascendente dall'intestino, o discendente, dice il Lippmann, è permesso,

in base ai risultati riferiti, " di supporre, *a priori*, l'intervento, se non unico, almeno primitivo e preparatorio per una infezione delle vie biliari, da parte di detti germi biliari autoctoni „. Tale concezione ebbe per un certo tempo larga eco nella patologia delle infezioni biliari, ed i risultati sperimentali che ho riferito, ebbero una larghissima diffusione nella letteratura francese, tanto che difficilmente si può leggere un trattato od un lavoro, anche fra i più recenti, che parlino dell'argomento, nei quali non siano stati citati e presi in seria considerazione. Non altrettanto è avvenuto nella letteratura inglese, tedesca ed italiana, nella quale quasi non se ne fa cenno o vengono citati per contestarne l'attendibilità.

Le esperienze di Lippmann vennero più tardi ripetute dall'Abrami, con risultati completamente opposti. In undici conigli, la coltura in aerobiosi ed anaerobiosi della bile prelevata dalla cistifellea, dal cistico, dall'epatico e dal coledoco, ad eccezione del suo segmento ampollare, diedero risultati completamente negativi; in un solo caso, nella bile prelevata dal coledoco, appena al di sopra del suo segmento intestinale, venne isolato un germe del tipo *subtilis*. Nei cani i risultati furono identici; in quattro casi sopra cinque. i reperti colturali furono completamente negativi; in un sol caso, coll'insemenzamento di bile prelevata dal coledoco, ottenne delle colture di *bact. coli*. In tutti i casi invece ed indistintamente, l'insemenzamento del tratto ampollare del coledoco diede luogo allo sviluppo di numerosissime colonie di aerobi (*stafilococco, colibacillo, enterococco, streptococco*) ed aneorobi (*perfringens* ed altre molte specie che l'autore non potè identificare).

Credo opportuno ricordare, in quanto può contribuire a spiegare la assoluta divergenza dei risultati ottenuti, che la tecnica seguita dall'Abrami nelle sue ricerche, differisce notevolmente da quella adottata dal Lippmann; invece di coltivare la bile, prelevata direttamente dai diversi segmenti dell'albero biliare per mezzo della sola aspirazione, l'Abrami procedeva al prelevamento della bile per aspirazione, nella cistifellea, previa legatura del cistico, e nel coledoco previa legatura dell'estremo inferiore di esso, ad un centimetro al di sopra dell'ampolla di Vater, e ciò per evitare il riflusso della bile contenuta nel suo segmento ampollare, molto ricco di germi; per l'esame della bile contenuta nel dotto cistico e nell'epatico, insemenzava direttamente il dotto stesso, isolato fra due legature, col suo contenuto. Con queste esperienze venivano confermati i risultati degli sperimentatori, che non avevano trovato infetto che l'ultimo tratto del coledoco.

Più recentemente (1912) il Báron riconfermava invece i risultati delle esperienze di Ehret e Stolz, in quanto coll'insemenzamento di

notevoli quantità di bile (3-4 cmc.), prelevata dalla cistifellea di 8 cani, ottenne colture positive in sei casi, nel mentre gli insemenzamenti eseguiti con piccole quantità (una o due anse) riuscirono del tutto negativi.

Esperienze personali. — Nelle mie esperienze sulla riproduzione sperimentale dei calcoli biliari negli animali, che riferirò più avanti, ho avuto l'occasione di eseguire l'esame batteriologico di numerosi campioni di bile, prelevata direttamente *in vivo* dalla cistifellea di cani e di conigli laparotomizzati.

Colla bile, aspirata mediante una siringa di Pravaz sterilizzata a secco o coll'ebollizione prolungata, allestivo, subito dopo il suo prelevamento, delle colture aerobiche ed anaerobiche, servendomi, per le prime, dei comuni terreni nutritivi e cioè del brodo comune, brodo glucosato e dell'agar comune in piatte, insemenzato col solito metodo delle diluizioni, e per le seconde dell'agar glucosato in alto strato, secondo Liborius, e di brodo comune addizionato con un frammento d'organo fresco, per lo più fegato o rene, di cavia o di coniglio, secondo le indicazioni di Tarozzi. La quantità di bile insemenzata fu in ogni ricerca superiore a 2 cmc., variamente distribuiti nei diversi substrati colturali, in quantità però mai inferiore ad un terzo di cmc. I tubi e le provette, poste subito in termostato, vi venivano lasciate per un periodo mai inferiore ai dieci giorni e controllate giornalmente. Per l'esame microscopico e per il prelevamento delle colonie sviluppate in alto stato, procedevo, con speciali accorgimenti di tecnica, all'estrazione dalla provetta del cilindro di agar, che veniva accuratamente raccolto in una capsula sterile e sezionato in sottili dischetti, che sottoponevo, montati sopra un vetrino porta-oggetti sterilizzato alla fiamma, al microscopio, sotto il cui controllo eseguivo il prelevamento delle singole colonie per i successivi insemenzamenti di identificazione. Raramente mi sono servito del metodo proposto dal Veillon, di raccogliere cioè le colonie raggiungendole per infissione con una pipetta capillare; il metodo è poco sicuro, in quanto il capillare che attraversa lo strato d'agar, può incontrare e raccogliere lungo il tragitto, malgrado tutte le possibili cautele, una o più colonie, per la loro piccolezza invisibili ad occhio nudo.

Per l'isolamento dei germi sviluppati nel brodo di Tarozzi, mi sono servito del metodo Sanfelice-Marino, che consiste nell'imprigionare, fra due superfici piane, uno strato di agar precedentemente privato dell'aria mediante l'ebollizione prolungata, raffreddato a 45° ed insemenzato. Per l'allestimento delle piatte, serve molto bene una comune scatola di Petri, scomposta e ricomposta in modo, che il coperchio ed il fondo, rivolti coll'apertura verso l'alto, combacino fra loro colle due superfici piane; il tutto viene ricoperto col

coperchio di una capsula di misura maggiore ed avvolto in carta sterilizzata.

Per l'identificazione dei germi isolati, ho proceduto colla solita tecnica, e cioè ad un esame accurato della mobilità, dei loro caratteri morfologici e tintoriali, ed allo studio del loro comportamento nei diversi terreni nutritizï (brodo comune, gelatina, latte, agar semplice, agar Drigalsky-Conradi, Pétruschky, agar glucosato, agar al rosso neutro). Nei casi dubbi, specialmente pei germi del gruppo tifo-coli, ho ricorso qualche volta anche alla prova dell'agglutinazione.

Di tutti i campioni di bile da me esaminati, prelevati da 13 conigli e da 16 cani, in un sol caso, riferentesi ad una cagna, che non presentava alcuna alterazione macroscopicamente apprezzabile delle vie biliari, la bile mi risultò inquinata da un germe sicuramente patogeno, in quanto mi riuscì di isolare, in coltura pura, un *bacterium-coli* dotato di tutti i suoi tipici caratteri colturali. In un altro caso, pure relativo ad una giovane cagna, si svilupparono, nelle prime 48 ore, numerose colonie aerobiche di germi molto simili, per caratteri morfologici e colturali, al *bac. mesentericus*. In tutte le altre ricerche, sia le colture aerobiche, che anacrobiche, rimasero completamente sterili, ad eccezione di pochi casi nei quali si svilupparono rare colonie costituite da grossi cocchi dell'aria (sarcine) e dai soliti germi da inquinamento (*pseudo-difterici, figurans, carbonchio-simili* ed altri grossi bacilli non identificabili).

Nella Sezione scientifica dell'Istituto Sieroterapico Milanese, dove ho eseguito tutte le mie esperienze, mi è stata pure offerta la possibilità di estendere queste mie ricerche ad un discreto numero di cavie, delle quali insemenzavo direttamente la cistifellea col suo contenuto, in brodo comune o preparato secondo le indicazioni di Tarozzi. Nei 30 casi esaminati, le colture risultarono tutte sterili, senza eccezioni.

***

Una conclusione, alla quale si possa riconoscere un valore assoluto, sulla sterilità o meno della bile normale degli animali, non mi pare ancora possibile in base ai risultati divergenti delle ricerche finora conosciute, delle quali non ho citato che le principali e le più attendibili; se però si prendono in considerazione i seguenti dati di fatto: 1°) che nella grande maggioranza degli esami praticati, la bile è stata riconosciuta assolutamente sterile; 2°) che anche i ricercatori che ne negano la sterilità, soltanto in un numero esiguo di casi, in confronto

con quelli esaminati, hanno ottenuto raramente il *bacterium coli* in coltura pura e più spesso un bacillo difficilmente identificabile, classificato come appartenente al tipo *subtilis* o *mesentericus*, germi entrambi di azione patogena assai discussa e che, come è noto, con grande facilità partecipano all'inquinamento delle colture; 3°) che la flora di aerobi e specialmente di anaerobi, constatata da Gilbert e Lippmann, con tanta costanza e con tanta varietà di germi, è rimasta una constatazione isolata, ch'io mi sappia, mai confermata da alcun altro autore, ritengo sia lecito considerare come sterili, nella grandissima maggioranza dei casi, la bile e le vie biliari degli animali in condizioni normali, eccezion fatta per il segmento ampollare del coledoco.

D'altra parte, oltre alle considerazioni ricordate, sono noti altri fatti d'indole sperimentale, che contribuiscono a dimostrare, come la presenza di germi autoctoni nella bile normale e di conseguenza l'infezione autogena delle vie biliari debbano essere ritenute come eccezionali.

È noto da lungo tempo (Charcot, Gombault, Netter, Duprè, Abrami, Doyon, Dufourt, Paviot, Tori) come la legatura bassa del coledoco si accompagna molto spesso allo sviluppo di un angiocolecistite, la quale non si verifica mai se l'allacciatura viene portata sulla porzione alta del coledoco o sull'epatico. Numerose esperienze, ad eccezione di quelle di Ehret e Stolz (1), hanno dimostrato, che coll'allacciatura semplice del dotto cistico o coll'introduzione di diversi corpi estranei asettici o di sostanze chimiche irritanti nella cistifellea, atte a determinarvi la stasi o fenomeni di irritazione (Mignot, Fournier, Marcantonio, Gilbert e Dominici, Myake, Abrami, Busingo, Borghi ecc.) non si determina l'inquinamento della bile.

Da tutti questi dati risulta quindi evidente una netta differenza fra le conseguenze dovute alla legatura bassa del coledoco, che nella grande maggioranza dei casi è seguita da un'angiocolite, e quelle che si determinano colla legatura portata su segmenti più alti delle vie biliari extraepatiche, insufficiente a determinarvi fenomeni infiammatori; tale differenza riuscirebbe inesplicabile ed incompatibile con un normale microbismo latente delle vie biliari. A questo proposito

---

(1) Questi autori hanno cercato di studiare, come senza l'intervento di un'infezione artificiale, i germi contenuti con grande frequenza nella bile, secondo quanto avevano dimostrato nelle precedenti esperienze, si comportano, quando la circolazione biliare e la motilità delle vie biliari vengono disturbate od ostacolate. In tutte le esperienze da essi eseguite, sia colla introduzione di corpi estranei asettici nella cistifellea (palline di vetro o di porcellana, pezzi di quarzo o gomitoli di filo) atti a determinare una occlusione completa del cistico, sia con diversi maltrattamenti delle sue pareti, riuscirono a dimostrare, che la proliferazione dei bacteri contenuti nella bile normale stagnante, veniva in sommo grado agevolata.

va pure ricordato, che tutti i tentativi fatti per determinare negli animali delle infezioni sperimentali con inoculazioni di bile vescicolare normale, sia in circolo, che nel peritoneo, non sortirono mai alcun effetto positivo (Bollinger, Courvoisier, A. Fraenkel, Duprè, Mauny, ecc.).

Contemporaneamente alle indagini ricordate sul microbismo delle vie biliari degli animali, vennero intraprese numerose ricerche sulla bile cadaverica umana, di individui morti per diverse affezioni, non escluse quelle di natura infettiva.

Il Thiroloix, il Naunyn, Gilbert e Girode, Vieillard, Bàron, Michaelovitch, affermano, colle loro ricerche, la sterilità assoluta della bile umana prelevata poche ore dopo la morte; Frankel e Krause (1899) sopra 128 campioni di bile umana prelevata asetticamente dalla cistifellea di cadaveri, nei quali si potevano escludere, con certezza, alterazioni a carico delle vie biliari, hanno ottenuto colture negative in 105 casi e positive, specialmente per il *bacterium coli,* negli altri 23 casi. Il Létienne (1891) sopra 42 esami, pure di bile umana prelevata da individui deceduti per diverse affezioni, trovò la bile infetta in 24 casi. La statistica di Friedmann (1909), relativa a 101 casi di insemenzamenti di bile vescicolare di individui morti per affezioni diverse, riferisce i seguenti risultati: *Bact. coli* = 41 volte; *Bact. coli* collo *stafilococco aureo* = 1 volta; *Streptococco* = 7 volte; *Stafilococco aureo* = 5 volte; *Stafilococco* e *streptococco* = 1 volta; *Stafilococco* più un *diplococco indeterminato* = 1 volta; *Bacillo* di *Eberth* = 3 volte; *Pneumococco* = 1 volta; *Bacillo* di *Koch* = 1 volta.

L'Abrami (1910), nella sua tesi " *Sugli itteri infettivi* „, riferisce di aver esaminata la bile vescicolare di 64 cadaveri prelevata da 12 a 48 ore dopo la morte ed insemenzata immediatamente, ed in grande quantità, in diversi substrati nutritivi; in 27 casi ottenne colture pure di *bacterium coli,* associato, in altri cinque casi, ad altri germi; in 31 casi le colture diedero risultato completamente negativo.

La statistica più recente del Windsor, conta, sopra 89 campioni esaminati, 76 reperti colturali positivi e più precisamente:

51 volte per il *bacterium coli* in coltura pura;
4 „ „ „ „ „ associato allo *stafilococco aureo,* od al *piocianeo* od al *diplococco;*
6 „ „ il *proteo;*
3 „ „ lo *stafilococco aureo;*
4 „ „ i *bacilli del gruppo paratifo;*
8 „ „ *bacilli diversi non aventi alcun rapporto col gruppo tifo-coli.*

Hirokava (1911), sopra 79 esami di bile prelevata all'autopsia di individui morti per diverse affezioni, trovò la bile sterile in 67 casi; nei rimanenti trovò la bile inquinata:

8 volte da *bact. coli*, in individui deceduti per . . . . { peritonite purulenta; carcinoma gastrico; meningite tubercol.; emorragia cerebrale; carcinoma ulcerato dell'utero.

3 volte da *stafilococco aureo*, in individui morti per . . { meningite purulenta; carcinoma ulcerato della mammella; tubercolosi polmonare cronica.

1 volta dal *bact.* del *tifo* { in un morto per tifo addominale

Ai risultati enunciati nelle statistiche che ho riportato, riconosciute fra le più attendibili nella vasta letteratura sull'argomento, sia per la loro divergenza, sia per le diverse condizioni nelle quali vennero ottenute, non è possibile attribuire che un valore molto relativo nei riguardi del supposto microbismo biliare normale nell'uomo, e ciò per due ragioni: in primo luogo perchè, ad eccezione delle ricerche eseguite da Girode e Gilbert, Naunyn, Létienne, Fraenkel e Krause, i risultati ottenuti si riferiscono ad esami praticati su campioni di bile prelevata da individui deceduti per affezioni diverse, non escluse le malattie di natura infettiva, ed in secondo luogo perchè, riguardo ai casi nei quali la bile venne trovata infetta, sorge naturale la domanda, se detto inquinamento debba ritenersi come avvenuto durante la vita o come un fenomeno agonico o postmortale.

Dalle constatazioni di molti ricercatori (Leubuscher, Létienne, Fraenkel, Krause, Abrami, Aschoff e Bacmeister ecc.) sembra confermata, o per lo meno molto verosimile, l'invasione postmortale ed anche agonica delle vie biliari, da parte della flora batterica intestinale ed in particolar modo del *bacterium coli*, invasione che deve ritenersi tanto più probabile, quanto maggiore è il tempo trascorso dalla morte. La possibilità di una infezione postmortale, ematogena, delle vie biliari, benchè non si possa negare in modo assoluto, non è stata ancora dimostrata. Molto dimostrative, riguardo a quanto ho detto, sono le osservazioni di Aschoff e Bacmeister, i quali trovarono la bile assolutamente sterile, sia coltivata in mezzi aerobici che anaerobici, in molti individui morti da poche ore (da due a quattro), nei quali si era potuto escludere in modo assoluto, come causa di morte, una malattia infettiva.

Pure molto interessanti sono i risultati ottenuti dall'Hirokawa, riportati nella seguente tabella:

Tempo, espresso in ore, trascorso dalla morte prima del prelevamento della bile.	Numero dei casi esaminati	RISULTATO	
		Sterile	Non sterile
1 - 5 h	31	31	0
5 - 10 h	11	8	3
10 - 15 h	15	10	5
15 - 20 h	13	11	2
20 - 25 h	3	3	0
25 - 30 h	4	2	2
55 - 60 h	1	1	0

Tutte queste constatazioni provano con una certa evidenza, che la sterilità o meno della bile cadaverica può dipendere dal tempo trascorso dalla morte dell'individuo dal quale è stata prelevata e dalla natura dell'affezione constatata all'autopsia come causa di morte; perciò credo si possa concludere, come del resto risulta dai dati statistici riferiti, *che la bile umana cadaverica esaminata a breve distanza dalla morte ed appartenente a cadaveri esenti da alterazioni delle vie biliari o da altre infezioni di natura infettiva, può considerarsi come sterile nella grande maggioranza dei casi.*

Le ricerche batteriologiche sulla bile tolta *in vivo* dalla cistifellea, in occasione di interventi laparotomici sull'uomo, se più numerose, avrebbero potuto portare un contributo di grande valore, oserei dire decisivo, alla controversa questione.

I risultati finora riferiti nella letteratura, per quanto mi consta, riguardano un numero molto esiguo di casi: due studiati dal Naunyn, quindici dal v. Mieczkowski nella clinica di Mikuliez, trentacinque dal Toida nella clinica chirurgica di Miyake (Giappone). Fournier riferisce pure di aver studiato batteriologicamente della bile prelevata *in vivo,* ma senza indicare il numero degli esami praticati. In tutte le ricerche ricordate, senza eccezione, le colture aerobiche diedero risultati assolutamenie negativi, anche coll'insemenzamento di notevoli quantità di bile; analogo risultato ottenne il Toida in dieci insemenzamenti in mezzi anaerobici. In tutti i casi la bile venne prelevata dalla cistifellea di individui operati per stenosi piloriche cicatriziali, carcinoma gastrico, stenosi croniche dell'intestino, ptosi gastrica e per altre affezioni nelle quali si poteva escludere una alterazione delle vie biliari od un processo infiammatorio acuto in atto.

Esperienze personali. — Concordi con quelli degli autori citati sono stati i risultati di analoghe ricerche da me eseguite e che riporto nella seguente tabella:

TABELLA I.

NUMERO D'ORDINE	NOME ETÀ	SESSO	DIAGNOSI OPERATORIA	CARATTERI DELLA BILE	QUANTITÀ DELLA BILE INSEMINATA	REPERTO BATTERIOLOGICO	
						COLTURE IN AEROBIOSI	COLTURE IN ANAEROBIOSI
1	M. Maria d'anni 61	f.	17-11-1919 Gastrectasia e gastroptosi di alto grado.	Colore verde-chiaro, limpida, molto fluida.	cm.³ = 4	sterili	sterili
2	S. Cornelia d'anni 36	»	9-12-1919 Ulcera callosa della *pars pilorica* con aderenze al peritoneo parietale ed al fondo della cistifellea.	Colore bruno-oscuro, limpida, filante.	» = 3	»	»
3	C. Anna d'anni 22	»	13-11-1919 Stenosi pilorica, esito cicatriziale di ulcera gastrica.	Colore verde-oscuro, filante.	» = 6	»	»
4	B. Bambina d'anni 50	»	5-1-1920 Stenosi pilorica di alto grado: esito d'ulcera gastrica.	idem	» = 6	»	»
5	B. Rosa d'anni 63	»	27-11-1919 Carcinoma pilorico.	Colore giallo-bruno, limpida, fluida.	» = 7	»	»
6	M. Ilda d'anni 47	»	11-12-1919 Ulcera callosa della piccola curvatura dello stomaco.	Colore verde-chiaro, limpida, filante.	» = 6	»	»
7	P. Maria d'anni 30	»	21-1-1920 Gastrectasia, gastroptosi ed epatoptosi.	Colore bruno-chiaro, limpida, fluida.	» = 5	»	»
8	C. Leopoldo d'anni 38	m.	2-1-1920 Stenosi pilorica, esito cicatriziale di ulcera gastrica.	Colore verde-oscuro, densa, leggermente torbida.	» = 8	»	»
9	C. Gaetano d'anni 36	»	6-1-1920 Stenosi pilorica, esito cicatriziale di ulcera gastrica.	Colore bruno-oscuro, limpida, fluida.	» = 8	»	»
10	V. Cesare d'anni 39	»	16-1-1920 Stenosi pilorica, esito cicatriziale di ulcera gastrica.	Colore verde-oscuro, limpida, fluida.	» = 6	»	»

Per il prelevamento della bile dalla cistifellea, in quantità variabile, da 3 a 8 cmc. mi sono servito di una siringa in vetro, sterilizzata a secco. Allo scopo di evitare un possibile spandimento di bile, ho sempre avuto cura di praticare la puntura facendo seguire all'ago un decorso obliquo attraverso agli strati anatomici della cistifellea; il foro lasciato dalla puntura veniva temporaneamente chiuso con una pinza di Pèan, all'atto dell'estrazione dell'ago, e definitivamente con un semplice laccio di seta. Con questo semplicissimo procedimento non ho mai avuto a lamentare inconveniente alcuno. Per quanto riguarda la tecnica seguita negli insemenzamenti e la scelta dei terreni di coltura mi riferisco a quanto ho già detto a proposito delle mie ricerche sulla bile normale degli animali.

Le constatazioni batteriologiche di laboratorio hanno la loro conferma nel campo della clinica; è stato infatti dimostrato da numerose osservazioni relative a lesioni traumatiche delle vie biliari, specialmente della cistifellea, che il versamento di bile normale nel peritoneo non produce alcun fenomeno d'infezione e che la sua azione si manifesta sotto forma di una infiammazione siero-fibrinosa, asettica (Schwartz, Erhardt, Biagi, Bollinger, Courvoisier, D. Maragliano). I medesimi effetti si ottennero colle iniezioni endoperitoneali di bile umana negli animali (Postemsky, Ruggi, D' Urso, Sorge, ecc.).

Dalla discussione dei fatti esposti ed in base ai risultati delle mie indagini, ritengo sia lecito concludere per la sterilità quasi costante della bile e delle vie biliari degli animali e dell'uomo in condizioni normali, ad eccezione dell'ultimo tratto del coledoco, conclusione alla quale va attribuita una notevole importanza nei riguardi della patogenesi della litiasi biliare. Infatti, se realmente esistesse, come vorrebbero M. Gilbert e Lippmann, uno stato di infezione latente, costante, delle vie biliari extraepatiche, non sarebbe più possibile escludere, in nessun caso, l'intervento dei microrganismi nella formazione dei calcoli ed ammettere quindi la possibilità di una calcolosi rigorosamente asettica, che, come vedremo, gli studi più recenti tendono sempre più a confermare. D'altra parte, come ho già accennato discutendo i risultati delle esperienze di Lippmann, l'infezione autogena attualmente considerata come un processo eccezionale di contaminazione delle vie biliari, assumerebbe invece una importanza predominante, quasi decisiva, di fronte all'infezione ascendente ed ematogena. Per tutte queste ragioni ho creduto opportuno di trattare l'argomento del microbismo biliare normale con una certa larghezza e di contribuire al suo studio con ricerche personali.

* * *

Strettamente connesso collo studio delle condizioni di sterilità della bile normale, è quello relativo all'influenza che la bile esercita sullo sviluppo dei germi patogeni. Il voler ricordare tutte le ricerche che sono state fatte al riguardo e seguire nella vasta letteratura sull'argomento tutte le discussioni sorte sulle proprietà battericide della bile, porterebbe ad una inopportuna ed interminabile enumerazione di dati e di conclusioni sperimentali le più diverse e quindi ben lontane dall'argomento che sto trattando.

Da un esame complessivo dei risultati finora ottenuti nelle esperienze di laboratorio, malgrado le inevitabili divergenze, ritengo si possano formulare le seguenti conclusioni, specialmente nei riguardi della bile umana:

I° - La bile, come terreno di coltura, esercita una diversa influenza sulla vitalità e sullo sviluppo dei diversi tipi di germi patogeni; favorevole per il *bacterium coli,* per i *bacilli del tifo* e del *paratifo A e B,* e per il *bacillo della dissenteria di Shiga-Kruse,* lo è assai meno per il *piocianeo* e lo *stafilococco piogeno aureo,* ed è nettamente sfavorevole allo sviluppo dello *streptococco* e del *diplococco pneumonico*, sul quale ultimo, secondo alcuni autori, esercita una spiccata azione batteriolitica.

II° - Il *bact. coli,* specialmente se coltivato in bile umana, pare subisca un aumento, più o meno accentuato, della sua virulenza; altrettanto non si può dire dei *bacilli del tifo* e *paratifo A e B,* riguardo ai quali i risultati dei diversi ricercatori sono molto divergenti, in quanto alcuni riconoscono nella bile un'influenza attenuante, altri stimolante, altri indifferente.

III° - La vitalità e la facoltà di accrescimento dei germi coltivati in bile e tenuti in termostato, si mantengono per lungo tempo, anche al di là di un periodo variabile da tre a sei mesi (1).

IV° - La durata della vitalità e della facoltà di accrescimento dei germi coltivati in bile, non è sempre proporzionale alla loro energia iniziale di accrescimento; così, ad esempio, lo *stafilococco piogene aureo* può conservare dette proprietà più a lungo del *bact. coli.*

---

(1) Nelle mie esperienze relative alla riproduzione sperimentale dei calcoli negli animali, ho coltivato a lungo dei bacilli del tifo ed il bact. coli in bile bovina filtrata e sterilizzata ed in miscugli di bile artificiale, allo scopo di ottenere, nei germi coltivati, una certa facoltà di adattamento per le vie biliari. In questi miei tentativi, non troppo fortunati riguardo ai risultati, ho potuto constatare che sia i bacilli del tifo, che il bact. coli, si mantenevano vitali oltre i sei mesi, conservando la proprietà di svilupparsi rapidamente quando venivano trasportati in altri substrati colturali.

V° - La bile degli animali, in confronto della bile umana, spiega una azione meno favorevole sullo sviluppo dei germi appartenenti al gruppo del tifo, dello *stafilococco aureo* e del *bac. dissenterico* di Shiga Kruse.

VI° - La bile non sottoposta alla sterilizzazione, sembra esercitare una influenza meno favorevole allo sviluppo dei germi patogeni in generale, che non la bile sterilizzata; con ogni probabilità tale diversità di comportamento pare debba attribuirsi ad una attenuazione che i corpi di protezione (Schutzkörper) subiscono per effetto della sterilizzazione.

VIII° L'età ed il sesso, pare non esercitino alcuna influenza sulle proprietà culturali della bile.

Nei riguardi della patogenesi infettiva della litiasi biliare, risulta da queste conclusioni, come degno di un certo rilievo, il fatto, *che la bile, come terreno di coltura, costituisce un mezzo specialmente favorevole allo sviluppo di quei germi, che colla massima frequenza vengono isolati dai calcoli e dalla bile delle colecistite calcolose.*

b) Il microbismo della bile, delle vie biliari e dei calcoli, nella litiasi.

Lo studio batteriologico delle vie biliari nella litiasi, iniziato dal Galippe, che per il primo, nel 1886, riuscì a dimostrare la presenza di microrganismi nel nucleo centrale dei calcoli biliari, ricevette un notevole impulso in seguito ai noti lavori del Naunyn sulla origine microbica della calcolosi epatica. Le ricerche andarono rapidamente moltiplicandosi e, salvo rarissime eccezioni, tutte furono concordi nel concludere per la presenza molto frequente nella bile dei litiasici e nei calcoli di germi patogeni diversi ed in modo particolare del *bact. coli* e del *bacillo di Eberth.*

Dupré, Gilbert e Girode (1891) pubblicarono una serie di osservazioni cliniche relative ad ammalati affetti da litiasi biliare, nei quali l'anamnesi aveva segnalato una febbre tifoide pregressa e l'esame batteriologico della bile contenuta nella cistifellea e dei prodotti di raschiamento della mucosa, la presenza del *bacillo del tifo* in coltura pura. Il Naunyn, nel suo lavoro apparso nel 1892 " Die Klinik der Cholelithiasis „ riferiva cinque casi di colecistite calcolosa acuta, nei quali potè coltivare, dalla bile estratta con punture esplorative della cistifellea, il *bact-coli* in coltura pura.

Il successivo sviluppo preso dalla chirurgia biliare, diede un incremento sempre maggiore a questo genere di ricerche. Petersen,

riferisce di aver isolato per ben 46 volte il *bact. coli* in coltura pura dalla bile vescicolare raccolta in occasione di cinquanta operazioni eseguite per calcolosi biliare nella Clinica di Czerny; in 25 casi operati dal Mickulicz, il Mieczkowski ottenne, in analoghe circostanze, otto volte delle colture pure dello stesso germe.

Il Blumenthal, in dieci casi operati per colecistite calcolosa, isolò dal liquido contenuto nella cistifellea, quattro volte il *bacillo det tifo,* una volta il *paratifo A*, quattro volte il *bact. coli* ed una volta un germe colisimile, Gram-negativo, privo della proprietà di fermentare il glucosio.

Ehret e Stolz, nella bile dei litiasici, trovarono pure con grande frequenza il *bact. coli* ed il *bacillo del tifo:* analoghi reperti furono comunicati più recentemente dal Bacmeister, in ricerche fatte su materiale operativo fornitogli dal Kehr, dal Laubenheimer, il quale in 36 casi di colecistite potè isolare 21 volte il *bact. coli*, dal Windsor, Feldmann ecc.

Oltre al bact. coli ed al bacillo di Eberth, vennero isolati dal contenuto di cistifellee e delle vie biliari, in preda a processi infiammatori acuti o cronici, con o senza calcoli, molti altri microrganismi, per lo più appartenenti ai comuni cocchi della suppurazione (*stafilococco aureo* ed *albo* e *streptococco*), raramente in coltura pura, quasi costantemente associati al *bact. coli* ed al *bacillo del tifo*. Come reperti molto rari, alcuni quasi eccezionali, figurano quelli relativi al *diplococco di Fraenkel* (Fraenkel e Krause, Friedmann) ai *paratifi A.* e *B.* (Gilbert e Fournier, Dominici, Roger, Foerster e Kayser, Lorey, Blumenthal, Windsor, ecc.) al *pneumo-bacillo di Friedländer* (Canon, Kisskalt), al *bacillo dell'influenza* (Heyrowski, Laubenheimer), al *bacillo piocianeo* (Salus, Jakowski), al *tetrageno* (Feldmann), al *proteus* (Windsor) e ad altri bacilli, riferibili, per i loro caratteri morfologici, al gruppo del *bacillo mesentericus,* del *subtilis* e dei *bacilli pseudodifterici* (Ehret e Stolz, Lanbenheimer).

Di un certo interesse e di notevole importanza, se avessero ricevuto ulteriori conferme, sono i noti risultati, comunicati dal Lippmann, delle sue ricerche sulla flora bacterica aerobica ed anaerobica, in diciotto casi relativi a colecistiti calcolose, dei quali sei complicati a suppurazione. Come era da attendersi in base alle sue constatazioni sul microbismo biliare normale. il Lippmann concluse per una infezione costante delle vie biliari, con assoluto predominio dei germi anaerobi in tutti i casi esaminati, senza eccezione, fossero essi complicati o meno con un processo suppurativo. Nei sei casi di colecistite purulenta potè sempre isolare, accanto ai germi anaerobi, i comuni germi aerobi della suppurazione e più precisamente il *bact. coli* in ogni caso, ora in coltura pura, ora associato

all'*enterococco di Thiercelin*, allo *stafilococco aureo* ed allo *streptococco piogeno:* nelle colecistiti calcolose non suppurate, nel mentre ottenne un reperto colturale costantemente positivo per i germi anaerobi, ebbe risultati negativi dalle colture aerobiche, in cinque casi, positivi negli altri sette casi; due volte per il *bact. coli* in coltura pura, in un caso per il *bac. d'Eberth*, in due per l'*enterococco*, in uno per il *bac. subtilis* ed una sol volta per lo *stafilococco aureo*. Fra i germi anaerobi isolati figurano in ordine di frequenza, dopo l'*enterococco ed il bact. coli*, anaerobi facoltativi, il *bac. funduliformis*, il *bac. perfringens*, lo *streptococcus anaerobius*, il *bac. fragilis*, il *bact. radiiformis*, lo *staphylococcus parvulus*, il *bac. nebulosus*, il *diplococcus reniformis*, la *sarcina minuta* e due altre specie di bacilli indeterminati.

Dal complesso di queste osservazioni e di quelle già riferite a proposito del microbismo fisiologico, il Lippmann ritiene di dover attribuire molta maggior importanza agli anaerobi, che agli aerobi, nei riguardi della patogenesi delle infezioni delle vie biliari e della calcolosi, ed in particolar modo delle colecistiti calcolose semplici, data la notevole prevalenza riscontrata della flora anaerobica sull'aerobica; tale conclusione sarebbe anche confermata, sempre secondo l'autore, dal fatto, che all'esame batteriologico di quattro calcoli, trovò sempre assenti gli aerobi e costante la presenza di germi anaerobi.

Come è avvenuto per il microbismo anaerobico fisiologico, così anche la constatazione degli anaerobi nelle angiocolecistiti calcolose, è rimasto, si può dire, un reperto isolato: nessun ricercatore, per quanto mi consta dalle mie ricerche nella letteratura sull'argomento, è riuscito ad isolare tanti germi anaerobi e con tanta costanza, quanti ne ha isolati il Lippmann. Anche nelle mie ricerche, che riferirò più avanti, sul microbismo dei calcoli e del contenuto delle vie biliari, per quanto in tutti i miei esami non abbia mai trascurato di praticare l'insemenzamento di materiale, in quantità rilevanti, in mezzi anaerobici servendomi presso a poco della tecnica seguita dal Lippmann, non mi è riuscito, che in un sol caso, di constatare lo sviluppo di un anaerobio stretto in due provette di brodo Tarozzi, insemenzato con liquido purulento, raccolto da una colecistite calcolosa cronica. Si trattava di un cocco, le cui colture esalavano un notevole fetore, senza sviluppo di gas, Gram positivo, un pò più voluminoso del comune streptococco piogeno, talora associato in forma di diplococco, che non mi è stato possibile trapiantare, sia in mezzi aerobici che anaerobici; nella grande maggioranza degli altri casi ed in quello ricordato, ho quasi sempre potuto isolare il *bact. coli* coi suoi tipici caratteri morfologici e colturali, talvolta asso-

ciato allo streptococco piogeno, allo stafilococco aureo, al proteus ed all'enterococco.

Per tutte queste ragioni, senza voler negar fede ai risultati riferiti dal Lippmann, non credo, almeno per ora, si possa, nella patogenesi delle infezioni biliari, ed in particolar modo della litiasi infiammatoria, attribuire ai germi anaerobi quel valore che vorrebbe il Lippmann, ma piuttosto ritengo che il loro intervento sia da considerarsi come eccezionale.

Non raramente, nelle colecistiti calcolose la bile venne trovata perfettamente sterile (nel 20% circa dei casi esaminati) anche nelle cistifellee più alterate ed in particolare nelle forme d'idrope; ne fanno fede, oltre ai risultati delle mie ricerche, molti altri dati statistici, dei quali riferisco alcuni fra i principali:

Fraenkel e Krause, sopra 16 casi, hanno ottenuto 11 insemenzamenti positivi:

5 volte per il *bact. coli*	1 volta per un *diplococco lanceolato*
2 „ „ lo *streptococco piogeno*	3 „ „ *germi aerobi non identificati.*

Il *Windsor*, in 16 casi ottenne:

7 volte il *bact. coli*	1 volta un *bacillo indeterminato*
1 „ lo *stafilococco aureo*	7 „ *colture sterili.*

Il *Laubenheimer*, in 22 casi di empiema della cistifellea, fra i quali alcuni con calcoli, potè isolare:

11 volte il *bact. coli* in coltura pura	1 volta il *bacillo del tifo*
2 „ „ *bact. coli collo streptococco piogeno*	1 „ un *bacillo capsulato* (bacillus pneumoniae di Friedländer od il bac. lactis aerogenes?)
1 „ „ *bact. coli col piocianeo*	2 „ *colture sterili.*
1 „ lo *streptococco collo stafilococco*	
1 „ il *bacillo dell'influenza*	

In 14 casi di colecistite lo stesso autore trovò:

7 volte il *bact. coli*	1 volta lo *streptococco piogeno in coltura pura*
2 „ „ *bact. coli collo streptococco piogeno*	2 „ *colture sterili.*
2 „ *bacilli pseudodifterici*	

Il *Feldmann* (1915) in 16 casi di colecistite calcolosa purulenta, ottenne quattro insemenzamenti negativi e dodici positivi

5 volte per il *bact. del tifo*	1 volta per lo *stafilococco aureo*
3 „ „ „ *bact. coli*	1 „ „ il *micrococco tetrageno*
1 „ „ „ *streptococco piogeno*	1 „ „ un *paracoli.*

Di notevole importanza sono i dati riportati dal Körte, relativi a 76 casi di colecistite, con o senza calcoli, operati nella sua Clinica. Soltanto in dieci casi le colture del contenuto della cistifellea diedero risultati negativi; negli altri 66 furono positivi.

Per *il bact. coli in coltura pura*	33 volte
„ „ *bact. coli associato allo streptococco*	5 „
„ „ „ „ „ *allo stafilococco*	3 „
„ „ „ „ „ *a diplococchi*	2 „
„ *lo streptococco in coltura pura*	5 „
„ *lo stafilococco* „ „ „	7 „
„ *lo streptococco e lo stafilococco associati*	3 „
„ *diplococchi in coltura pura*	5 „
„ *bacilli capsulati*	1 „
„ *forme bacillari indeterminate*	[illegible] „

Degno di nota è il fatto, che su dieci casi, nei quali la bile si presentava apparentemente non alterata, in otto risultò inquinata all'esame culturale.

Assai recentemente R. O. Brown (1919), colla coltura in vari substrati nutritivi di 70 cistifellee estirpate operativamente e triturate colle più scrupolose regole di asepsi, riferisce di aver constatato, che anche nei casi di lesioni minime della cistifellea, le colture davano risultati positivi nel 42% dei casi esaminati e più precisamente: nel 30% per lo *streptococco* in coltura pura, nel 12% per il *colibacillo*, e nel 6% per i due germi associati. In rapporto a lesioni della cistifellea molto più accentuate, le colture positive raggiunsero la percentuale del 75%, con notevole preponderanza per lo streptococco sul colibacillo. Gli strettococchi isolati, constatati, in alcuni casi, anche nelle sezioni istologiche, appartenevano a diverse varietà, fra le quali il Brown segnala lo *streptococco emolitico* e lo *streptococcus viridans*.

Non sempre i germi che vengono isolati dal contenuto di una cistifellea calcolosa o semplicemente infiammata, sia all'autopsia, che in occasione di un atto operativo, possono essere considerati, senza eccezione, come gli agenti primitivi della malattia; specialmente se si tratta di colecistiti croniche recidivanti, a lungo decorso: detti agenti dell'infezione primitiva possono scomparire ed essere sostituiti da altri. Tale possibilità è stata dimostrata dal Blumenthal in un caso di litiasi biliare operata e trattata col drenaggio delle vie biliari.

In un primo insemenzamento della bile, praticato subito dopo l'atto operatorio, ottenne una coltura pura di bacilli del tifo: in un secondo esame, praticato cinque giorni dopo, le colture diedero esito assolutamente negativo per il *bacillo di Eberth* e positivo per

il *bact. coli*; dopo undici giorni dall'operazione la bile venne trovata completamente sterile. Nel caso riferito, la sierodiagnosi era stata positiva per il bacillo del tifo.

Ricerche personali. — Nell'anno in corso, durante il quale mi sono dedicato a questo studio, ho avuto occasione di studiare, dal punto di vista anatomo-patologico e batteriologico, 18 casi di calcolosi biliare operati nel Padiglione chirurgico Zonda, dell'Ospedale Maggiore di Milano, diretto dall'Egregio mio Maestro Prof. Baldo Rossi. La tecnica da me seguita negli insemenzamenti del contenuto liquido della cistifellea e delle vie biliari, per nulla differisce da quella da me già descritta a proposito delle indagini relative al microbismo biliare normale nell'uomo e negli animali; anche in queste ricerche furono eseguite, in tutti i casi, colture aerobiche ed in anaerobiosi.

Per la coltura delle parti centrali dei calcoli, procedevo dapprima alla sterilizzazione della loro superficie per mezzo della fiamma; nei calcoli voluminosi, nei quali era da temere l'azione profonda del calore ed in quelli a superficie molto rugosa, per la difficoltà di sterilizzarne tutte le insenature, prolungavo l'esposizione alla fiamma fino alla fusione completa degli strati più superficiali. Il calcolo così preparato veniva posto in una capsula sterile, e sezionato colla lama di un bisturì sterilizzata alla fiamma; per mezzo della punta di una comune lancetta da innesti, procedevo al prelevamento di alcuni frammenti del nucleo centrale, che polverizzavo in un piccolo mortaio di agata, accuratamente sterilizzato. La polvere così ottenuta veniva distribuita nei diversi terreni nutritizî, uguali a quelli usati per gli insemenzamenti della bile. Per i calcoli di combinazione, ho sempre eseguito delle colture separate degli strati più profondi dell'inviluppo calcareo pigmentario e della parte centrale del nucleo di colesterina.

I risultati da me ottenuti, esposti nella seguente tabella, non differiscono di molto da quelli riferiti dai precedenti autori. Dai calcoli ho quasi sempre ottenuto delle colture positive, nei casi nei quali anche la bile risultava inquinata e ciò senza distinzione riguardo alla loro struttura e composizione ed alla loro presumibile epoca di formazione. Calcoli piccoli, a centro molle o costituito da una cavità piuttosto ampia e presumibilmente giovani, e calcoli voluminosi a più strati ed a centro puntiforme, e quindi, con ogni probabilità, di antica data, risultarono inquinati o sterili colla stessa frequenza.

Non sempre invece ho isolato dai calcoli gli stessi germi coltivati dalla bile; anzi, dai primi non mi è riuscito di ottenere che colture pure di *bact. coli*, anche quando il contenuto biliare o puru-

lento della cistifellea, risultava inquinato da altri germi, quali lo *streptococco piogeno*, lo *stafilococco aureo* ed *albo*, uno *streptococco anaerobio*, l'*enterococco* ed il *proteus*. Tale constatazione si presterebbe alle più diverse interpretazioni, fra le quali la scelta riuscirebbe veramente molto difficile, trattandosi più che altro di interpretazioni di carattere teorico, obbiettivamente non controllabili; come vedremo più innanzi, data la grande facilità colla quale i germi possono migrare attraverso la compagine del calcolo, sia dalla bile alle sue parti più centrali, che in senso opposto, al reperto batteriologico del calcolo deve essere attribuito lo stesso valore di quello ottenuto dalla bile. La spiegazione, che mi sembra più logica, della differenza spesso esistente fra la flora batterica di un calcolo e della bile appartenenti alla stessa cistifellea, è di ammettere, che alcuni germi posseggano, in confronto di altri, o conservino più a lungo la facoltà di mantenersi vitali e quindi coltivabili nella compagine dei calcoli, che certo non rappresenta l'optimum dei terreni di coltura; il *bact. coli* sarebbe, a questo riguardo, uno dei più resistenti, in quanto è quello che con maggior frequenza viene coltivato dal centro dei calcoli, ciò che risulta, non solo dalle mie ricerche, ma anche da quelle di molti altri autori.

***

Molto più complesso, specialmente riguardo all'interpretazione dei risultati finora conosciuti, è lo studio relativo al microbismo dei calcoli biliari, dal punto di vista della patogenesi molto importante, poichè, la constatazione fatta, in molti casi, di microrganismi morti o viventi nel centro dei calcoli, venne per molto tempo, specialmente dalla scuola francese, considerata come il reperto più importante e decisivo per la dottrina infettiva della litiasi biliare. A Gilbert, Dominici e Fournier si devono i primi studi sistematici sull'argomento, studi, che secondo il Fournier, segnano l'inizio della terza fase della storia della patogenesi dei calcoli, chiamata fase di certezza. Qualche altro autore, come il Galippe, già aveva segnalato la presenza di germi nei calcoli, ma il fatto non aveva assunto l'importanza di una dimostrazione, perchè i germi trovati non erano stati identificati; così pure il Naunyn riferì di aver trovato, in un solo caso, nel centro di concrezioni di bilirubinato di calcio, dei bacilli corti, non identificati, e di aver avuto risultati negativi in molti altri esami, tanto da credersi autorizzato a ritenere come eccezionale la presenza di microrganismi nelle concrezioni biliari. Pure il Dufourt, in quindici insemenzamenti di calcoli polverizzati, aveva ottenuto reperti costantemente negativi.

NUMERO D'ORDINE	NOME ETÀ	SESSO	OPERAZIONE ED ESITO	CARATTERI DEL CONTENUTO LIQUIDO DELLA CISTIFELLEA	CALCOLI		
					NUMERO	SPECIE	SITUAZIONE
1	B. Angela d'anni 27	f.	18-10-919 Colecistectomia (guarigione)	Bile densa, filante, di colore verde oscuro, contenente in sospensione grumi di pigmento e muco.	6	Calcoli faccettati di colesterina, pigmento e calce, della grossezza di una nocciuola.	Liberi nella c stifellea.
	B. Adele d'anni 50		19-10-919 Colecistectomia (guarigione)	150 cm.³ di liquido mucoso torbido, filante, leggermente tinto in verde.	unico	Voluminoso calcolo di colesterina e calce, stratificato.	Libero nella c stifellea.
3	R. Felicita d'anni 43	f.	21-11-919 Colecistectomia (guarigione)	200 cm.³ di liquido filante, torbido, di aspetto mucoso, lievemente colorato in bruno.	8	Calcoli moriformi, grossi quanto una nocciuola, di colesterina, pigmento e calcio.	Liberi nella c stifellea.
4	A. Irene d'anni 35	f.	12-1-920 Colecistectomia (guarigione)	Pochi cm.³ di bile densa, filante, torbida, di colore verde oscuro, contenente in sospensione due grumi costituiti da muco e pigmenti biliari.	unico	Calcolo di combinazione del volume di una ciliegia.	Libero nella c stifellea.
5	T. Fiorina d'anni 34	f.	18-3-920 Colecistectomia † per peritonite	220 cm.³ di liquido filante, perfettamente incoloro e trasparente.	52	Un calcolo tipico di combinazione del volume di una ciliegia. 51 calcoli faccettati di colesterina, pigmento e calce.	Calcolo di com binazione incu neato nel collo. I calcoli a facce te, liberi nella c vità cistica.
6	M. Rachele d'anni 50	f.	15-3-920 Colecistectomia (guarigione)	Pochi cm.³ di liquido mucoso, torbido, commisto a piccola quantità di sangue.	50	Calcoli faccettati di colesterina, pigmento e calce, del volume variabile da un pisello ad una nocciuola.	49 — liberi ne la cavità. 1 — incunea nel cistico.
7	G. Alice d'anni 52	f.	7-4-920 Colecistectomia (guarigione)	Pochi cm.³ di liquido denso, giallastro, di aspetto muco-purulento.	unico	Calcolo tipico di combinazione, del volume di una noce.	Incuneato n collo della cis fellea.

TABELLA II.

DIAGNOSI ANATOMOPATOLOGICA ED ISTOLOGICA	REPERTO BATTERIOLOGICO	
	DEL LIQUIDO CONTENUTO NELLA CISTIFELLEA O DELLA BILE DEFLUENTE DAL COLEDOCO	DEL CENTRO DEI CALCOLI
olecistite ulcerosa recidivante, con pe-olecistite.	*Bact. coli* in coltura pura.	*Bact. coli* in coltura pura.
cclusione cicatriziale del dotto cistico. drope infiammatoria secondaria della ifellea. olecistite cronica cicatrizzante, sclero-rtrofica.	Colture *sterili*. Inoculazione endoperitoneale nella cavia = negativa.	Colture *sterili*.
cclusione cicatriziale del dotto cistico. drope infiammatoria secondaria della ifellea. olecistite cronica, cicatrizzante, sclero-rtrofica.	Colture *sterili*. Inoculazione endoperitoneale nella cavia = negativa.	Colture *sterili*.
olecistite ulcerosa cicatrizzante. ericolecistite.	*Bact. coli* in coltura pura.	*Bact. coli* in coltura pura dal mantello del calcolo. Coltura *sterile* dal nucleo colesterinico.
cclusione cicatriziale del dotto cistico. drope infiammatoria secondaria della ifellea. olecistite ulcerosa cicatrizzante.	Colture *sterili*.	Colture *sterili*.
olecistite ulcerosa cicatrizzante. ericolecistite. tenosi cicatriziale del dotto cistico.	*Bact. coli* ed uno *streptococco strettamente anaerobio*. Gram positivo con sviluppo di colture fetidissime, senza formazione di gas.	*Bact. coli* in coltura pura.
olecistite ulcero-flemmonosa reci-ante. ericolecistite con ascesso pericoleci-o fra cistifellea e mesocolon.	*Bact. coli* e *stafilococco piogeno aureo*.	Colture *sterili*.

NUMERO D'ORDINE	NOME ETÀ	SESSO	OPERAZIONE ED ESITO	CARATTERI DEL CONTENUTO LIQUIDO DELLA CISTIFELLEA	CALCOLI		
					NUMERO	SPECIE	SITUAZIONE
8	T. Maria d'anni 40	f.	27-4-920 Colecistectomia (guarigione)	Discreta quantità di liquido purulento, commisto a sangue, contenente in sospensione frustoli di tessuto necrosato.	unico	Calcolo tipico di combinazione, del volume di una noce.	Incuneato collo della ci fellea.
9	C. Maria d'anni 52	f.	4-5-920 Colecistectomia (guarigione)	Liquido purulento molto denso, giallastro.	4	Calcoli di colesterina, pigmento e calce, del volume di una nocciuola, poliedrici.	Liberi nella vità cistica.
10	D. V. Erminia d'anni 47	f.	17-5-920 Colecistectomia (guarigione)	20 cm.³ di bile filante, di colore verde oscuro.	unico	Calcolo tipico di colesterina raggiato.	Incuneato collo della ci fellea.
11	G. Santa d'anni 47	f.	8-6-920 Colecistectomia (guarigione)	Discreta quantità di liquido mucoso purulento, di colore verde chiaro.	10	Calcoli misti di colesterina, pigmento e calce, poliedrici, del volume variabile da una noce ad una nocciuola.	Liberi nella vità cistica.
12	Z. Angela d'anni 47	f.	29-3-920 Colecistectomia (guarigione)	Pochi cm.³ di bile densa filante, di colore verde oscuro.	27	Calcoli faccettati di colesterina, pigmento e calce, del volume variabile da un cece ad un pisello.	Liberi nella stifellea.
13	D. P. Ione d'anni 25	f.	13-1-920 Colecistectomia Coledocotomia Drenaggio dell'epatico (guarigione)	La cistifellea non contiene liquido, essendo la sua cavità completamente abolita. La bile defluente dal coledoco è densa, di colore verde oscuro, torbida.	unico	Calcolo moriforme di colesterina, pigmento e calcio, del volume di una piccola nocciuola.	Mobile nel tr to sopraduo nale del co doco.
14	B. Erminia d'anni 49	f.	10-3-920 Colecistectomia Coledocotomia Drenaggio dell'epatico (guarigione)	La cistifellea non contiene liquido, essendo la sua cavità divisa in tante piccole loggie, a pareti calcificate, contenenti ciascuna un calcolo. La bile raccolta dal coledoco è densa, di colore verde oscuro, molto torbida.	12	Calcoli a faccette di colesterina, pigmento e calcio, del volume variabile da un cece ad una nocciuola.	11 — nella ci fellea. 1 — nella p zione soprad denale del co doco.

Seguito TABELLA II.

DIAGNOSI ATOMOPATOLOGICA ED ISTOLOGICA	REPERTO BATTERIOLOGICO	
	DEL LIQUIDO CONTENUTO NELLA CISTIFELLEA O DELLA BILE DEFLUENTE DAL COLEDOCO	DEL CENTRO DEI CALCOLI
olecistite ulcero-flemmonosa recinte. cesso pericolecistico, fra cistifellea e epatico. Perforazione della cistifellea.	*Bact. coli* ed un *proteus.*	Colture *sterili.*
olecistite ulcero-flemmonosa recinte, con notevole sviluppo di canali uschka nella muscolare e nella fibrosa. cesso pericolecistico, fra cistifellea e epatico. Perforazione della cistifellea.	*Bact. coli* in coltura pura.	*Bact. coli* in coltura pura.
stifellea da stasi.	Colture *sterili.* Negativa l'inoculazione endoperitoneale nella cavia.	Colture *sterili.*
lecistite ulcerosa cicatrizzante. Forma o-ipertrofica. ricolecistite.	*Bact. coli* in coltura pura.	*Bact. coli* in coltura pura.
lecistite ulcerosa cronica cicatrizzante, pericolecistite.	*Bact. coli* in coltura pura.	*Bact. coli* in coltura pura.
stifellea del volume di una fragola, abolizione completa della sua cavità. osi completa del dotto cistico. lecistite cicatrizzante sclero-atrofica.	*Bact. coli* in coltura pura dalla bile raccolta dal coledoco.	*Bact. coli* in coltura pura.
stifellea raggrinzata, a parete calcifi- con cavità suddivisa da sepimenti ficati in loggie multiple. lecistite sclero-atrofica con calcifica- e quasi totale delle pareti.	*Bact. coli* in coltura pura dalla bile raccolta dal coledoco.	*Bact. coli* dal calcolo estratto dal coledoco. Sterili le colture dai calcoli tolti dalla cistifellea.

NUMERO D'ORDINE	NOME ETÀ	SESSO	OPERAZIONE ED ESITO	CARATTERI DEL CONTENUTO LIQUIDO DELLA CISTIFELLEA	CALCOLI		
					NUMERO	SPECIE	SITUAZION
15	S. Maria d'anni 34	f.	2-2-920 Colecistectomia Coledocotomia Drenaggio dell'epatico (guarigione)	Discreta quantità di bile molto densa, di colore verde oscuro, contenente in sospensione numerosi grumi pigmentari.	23	Calcoli a faccette di colesterina, pigmento e calce, del volume variabile da un cece ad un pisello.	22 — liberi n la cistifellea. 1 — mobile n la porzione pra duodena del coledoco.
16	C. Luigi d'anni 59	m.	12-5-920 Colecistectomia Coledocotomia Drenaggio dell'epatico (guarigione)	Pochi cm.³ di bile torbida, densa, di colore verde oscuro. Nella bile defluente dal coledoco. numerosi fiocchetti di muco e piccoli grumi pigmentosi in sospensione.	[illegible]	Calcoli tipici, a faccette, di colesterina, pigmento e calce, del volume variabile da un chicco di frumento ad una piccola nocciuola.	Tutti liberi n la cavità cist
17	V. Guido d'anni 36	m.	6-10-920 Colecistectomia Coledocotomia Drenaggio dell'epatico (guarigione)	Pochi cm.³ di muco denso, torbido, lievemente tinto in giallo. La bile defluente dal coledoco è densa, di colore verde oscuro, con numerosi grumi pigmentari in sospensione.	6	Calcoli misti, a faccette, del volume variabile da un cece ad un pisello.	Mobili ne porzione sopr retroduodena del coledo molto dilata Cistifellea di bitata.
18	B. Rosa d'anni 52	f.	26-10-920 Colecistectomia Coledocotomia Drenaggio dell'epatico (guarigione)	Pochi cm.³ di bile densa, torbida, di color verde oscuro, contenente in sospensione fiocchetti di muco pus.	17	Calcoli misti, faccettati, del volume di un cece.	16 — liberi n la cavità cist ed uno libe nella porzio sopraduodena del coledoco, volto da u spesso mant irregolare, f bile, calcar pigmentario.

Colla statistica comunicata nel 1896, relativa a 36 casi, fra i quali tre di calcolosi bovina, il Gilbert dimostrò la presenza di germi nel centro dei calcoli, come una eventualità non solo possibile, ma discretamente frequente. I risultati ottenuti sono i seguenti:

1.° Su 22 casi, dei quali uno di litiasi bovina, nei calcoli venne dimostrata l'assenza completa di germi, nel mentre la bile era risultata sterile od inquinata da germi diversi.

2.° In nove casi, di cui uno di calcolosi bovina, tanto i calcoli che la bile contenevano il colibacillo.

Seguito TABELLA II.

DIAGNOSI TOMOPATOLOGICA ED ISTOLOGICA	REPERTO BATTERIOLOGICO	
	DEL LIQUIDO CONTENUTO NELLA CISTIFELLEA O DELLA BILE DEFLUENTE DAL COLEDOCO	DEL CENTRO DEI CALCOLI
ecistite ulcerosa cronica, con notevole ppo di canali di Luschka, nella fibrosa la sottosierosa. rtrofia notevole della muscolare. icolecistit e.	*Bact. coli* e *streptococco piogeno* dalla bile raccolta dalla cistifellea e dal coledoco.	*Bact. coli* e *streptococco piogeno* dai calcoli della cistifellea e da quello estratto dal coledoco.
ecistite ulcero flemmonosa recidivante. icolecistite. to cistico e coledoco molto dilatati.	*Bact. coli* ed *enterococco di Thiercelin* dalla bile raccolta dalla cistifellea e dal coledoco.	*Bact. coli* in coltura pura.
ecistite cicatrizzante sclero-atrofica, norme sviluppo di ghiandole mucose. tola biliare cisto-duodenale. esame istologico di un piccolo fram- o di fegato asportato, si notano fatti eriangiocolite diffusa, con degenera- grassa delle cellule epatiche, nelle più periferiche dei lobuli.	*Bact. coli* e *streptococco piogeno* dalla bile raccolta dal coledoco. *Bact. coli* in coltura pura dal liquido contenuto nella cistifellea.	*Bact. coli* in coltura pura. Negativa la coltura del frammento di tessuto epatico asportato.
ecistite cronica ulcero-flemmonosa perforazione del fondo della cistifel- pericolecistite con ascesso pericoleci- chiuso fra aderenze epiploiche. Svi- di caratteristici noduli linfatici nello ore della fibrosa. esame istologico di un frammento gato asportato, fatti di periangiocolite a con infiltrazione leucocitaria ab- ante perilobulare e fatti di degene- ne grassa delle cellule epatiche alla eria dei lobuli.	*Bact. coli* e *stafilococco progeno albo* dalla bile raccolta dalla cistifellea e dal coledoco.	*Bact. coli* in coltura pura. Negativa la coltura del frammento del fegato asportato.

3.° In un caso, alcuni calcoli risultarono sterili, altri contenevano, come la bile, il colibacillo in coltura pura.

4.° In un altro caso, i calcoli diedero un colibacillo tipico in coltura pura, e la bile un para-colibacillo immobile.

5.° In un caso di litiasi bovina nei calcoli si rinvennero, all'esame diretto, dei microbi non coltivabili, ma colorabili, e nella bile un colibacillo tipico, coltivabile.

6.° In due casi, nel calcolo venne dimostrata la presenza di bacilli morti, ma colorabili, nel mentre la bile risultò sterile.

Nello stesso anno il Fournier, nel suo lavoro " *Origine microbienne de la lithiase biliaire* „, comunicava i risultati di altri 34 esami batteriologici di calcoli, di cui 25 negativi e nove positivi per il bacillo di Escherich. Dalle ricerche riferite, confermate pure dall'Hanot e dal Letienne, risultava pure che i germi viventi erano constatabili soltanto nei calcoli di recente formazione, nel mentre quelli di antica data, o risultavano completamente sterili o contenevano solo forme bacillari morfologicamente alterate, male colorabili e non coltivabili. È evidente, come ad una simile constatazione si dovesse attribuire gran valore nei riguardi dell'origine microbica dei calcoli, in quanto stava a dimostrare, che i microrganismi coltivati dal centro dei calcoli o dovevano aver partecipato direttamente, come fattore primitivo, alla loro formazione, od esservi stati inclusi all'atto della precipitazione dei loro elementi costituenti, in ogni modo preesistere alla loro costituzione.

Tale interpretazione, a quei tempi generalmente ammessa ed anche in seguito non del tutto abbandonata, perdette molto del suo valore davanti al fatto, ripetutamente dimostrato con esperimenti *in vitro*, della possibile penetrazione secondaria dei calcoli da parte degli stessi microrganismi, che l'esame batteriologico aveva in essi rivelato. Lo stesso Gilbert aveva dimostrato nelle sue esperienze, che un calcolo di colesterina, privo di un mantello calcareo-pigmentario resistente, accuratamente e ripetutamente sterilizzato a 75°, in mezzo umido e posto in una provetta di brodo, insemenzato con bacilli del tifo o con un colibacillo mobile, rapidamente si infettava; dopo quindici giorni di permanenza in termostato, l'esame diretto e le colture in mezzi aerobici dimostrarono, nelle parti centrali del calcolo, la presenza dei germi insemenzati. Lo stesso procedimento però, ripetuto coi comuni calcoli a faccette o con calcoli misti, voluminosi e provvisti di un guscio calcareo, molto resistente, aveva dato risultati colturali completamente negativi. Venne così ad essere dimostrata l'impermeabilità ai microrganismi per una data specie di calcoli, impermeabilità che parve essere confermata dal fatto, che l'esame batteriologico comparativo di alcuni calcoli e della bile nella quale si erano formati, non sempre dava risultati concordi; in alcuni casi, all'assenza di germi nei calcoli, aveva corrisposto un reperto colturale positivo per la bile, ed altre volte dalla bile era stato coltivato un germe, che per alcuni caratteri colturali o di mobilità, differiva da quello isolato dal calcolo.

Il Luzzatto in Italia (1897), in base a ricerche eseguite colla medesima tecnica seguita dal Gilbert, ma con una maggiore varietà di germi (bact. del tifo, bact. coli, piocianeo, vibrione del colera e stafilococco albo) concludeva anche per la impermeabilità assoluta

dei calcoli di colesterina, ai microrganismi mobili ed immobili, e quindi per la preesistenza, alla formazione dei calcoli, dei germi che dal centro di essi eventualmente venivano isolati.

Una esperienza analoga a quella praticata dai citati sperimentatori, ma diretta in senso opposto, venne eseguita dallo Chauffard; un calcolo fresco, accuratamente lavato e sterilizzato alla superficie, posto in termostato in un tubo contenente brodo sterile, dopo tre giorni determinò, nel mezzo di coltura, il rapido sviluppo di colibacilli; con tale esperienza veniva dimostrata la possibile migrazione dei germi patogeni, attraverso i calcoli, dal centro alla periferia.

Tanto il fatto dell'impermeabilità di una data specie di calcoli ai microrganismi, quanto quello relativo alla presenza di germi viventi e coltivabili soltanto nei calcoli giovani, che parevano dimostrare in modo inconfutabile la partecipazione diretta dei germi alla loro formazione, non vennero confermati da ulteriori ricerche. Il Bacmeister in una serie numerosa di esperienze potè dimostrare: 1.°) che anche i calcoli di calce e colesterina e quelli faccettati, al pari dei calcoli di colesterina pura, anche se voluminosi, sono permeabili *in vitro* al bacillo del tifo, in un tempo relativamente breve, e che la permeabilità o meno di un calcolo dipende, con tutta probabilità, da peculiari caratteri di struttura e di composizione chimica, non dimostrabili e forse anche dalla mobilità o meno dei germi; 2.°) che anche al centro di calcoli di antica formazione è dimostrabile la presenza di germi coltivabili, colla stessa frequenza che nei calcoli giovani; 3.°) che il fenomeno dell'immigrazione dei germi può avvenire anche *in vivo;* infatti, da grossi calcoli raccolti dall'autopsia di individui morti per tifo in seconda e terza settimana e che, come risultava dall'anamnesi, non avevano mai sofferto in precedenza tale affezione, vennero dall'autore isolati dei bacilli del tifo, coltivabili. Il volume e la struttura dei calcoli esaminati, potevano fare escludere, almeno in base alla conoscenza relativa al tempo necessario alla costituzione di un calcolo, che l'inizio della loro formazione avesse potuto coincidere coll'inizio dell'infezione tifoide.

Se oltre a questi fatti confermati da ulteriori indagini, si considera, che proprio i calcoli di pura colesterina, ritenuti dai primi ricercatori come i soli permeabili ai microrganismi, sono i calcoli che le più recenti ricerche hanno dimostrato come asettici e che anche nei calcoli di combinazione, come mi è occorso rilevare nelle mie ricerche, è possibile constatare l'asetticità del nucleo raggiato colesterinico, di fronte alla presenza di microrganismi nelle parti più profonde del mantello stratificato che lo involge, risulta evidente, come la presenza di germi nel centro di un calcolo non possa più

JAN 25 1924

essere interpretata come una dimostrazione assoluta della loro partecipazione diretta, come fattore primitivo della sua formazione, ma semplicemente come una possibilità che non si può escludere.

***

Da quanto ho esposto sullo studio batteriologico della bile e delle vie biliari in condizioni normali e nella litiasi e dalle relative considerazioni, credo risulti con una certa evidenza, che alcuni dati di fatto, ritenuti un tempo come fondamentali, direi quasi decisivi, nei riguardi del determinismo microbico dei calcoli, abbiano, in base ai risultati emersi dal complesso delle indagini più recenti, perduto molto del loro valore. Infatti, colla dimostrazione ormai raggiunta dell'asetticità delle vie biliari dell'uomo in condizioni normali, può essere ammessa come possibile la formazione di calcoli senza l'intervento di agenti bacterici, e colla constatazione sperimentale della possibile migrazione dei microrganismi attraverso la compagine dei calcoli, qualunque sia la loro struttura e composizione, non è più possibile poter attribuire ai germi, in essi eventualmente contenuti, il valore di un fattore litogeno primitivo. Ma vi ha di più: dal fatto, che gli insemenzamenti di bile e del contenuto della cistifellea dei litiasici sono con molta frequenza positivi, non si può essere autorizzati a considerare i batteri come la causa determinante della genesi dei calcoli, in quanto l'invasione bacterica delle vie biliari può essere secondaria alla loro formazione; d'altra parte, nei casi nei quali la bile risulta sterile è necessario prendere in considerazione un'altra possibilità, e cioè una eventuale e possibile distruzione dei germi, che primitivamente possono aver determinato la formazione dei calcoli. Per una ragione analoga, al reperto batteriologico di un angiocolecistite calcolosa, specialmente, se data da lungo tempo, non può essere attribuito un valore eziologico assoluto; i germi isolati, non possono venire considerati, senza eccezione, come gli agenti primitivi della malattia, in quanto, come ho già accennato ed è stato dimostrato dal Blumenthal, i germi primitivi possono essere scomparsi, od essere stati sostituiti da altri di diversa specie.

Sempre rimanendo nel campo della batteriologia, il fatto che esistono infezioni delle vie biliari, acute, subacute e croniche, che decorrono senza la formazione di calcoli, ad onta anche di un ostacolo, più o meno grave, al deflusso della bile, nelle quali si dimostrano come agenti causali gli stessi agenti microbici che si riscontrano nelle colecistiti calcolose, e che nella cistifellea possono

albergare a lungo dei germi vitali e coltivabili, senza determinarvi calcolosi, come si verifica nei portatori cronici di bacilli del gruppo tifo-coli e come si è potuto constatare sperimentalmente con iniezioni attenuate o virulente di bact. del tifo e di colibacilli nel circolo sanguigno o direttamente nelle vie biliari, costituisce una seria obbiezione all'esclusività della teoria infettiva della litiasi.

Dal punto di vista clinico, come ho già accennato nel capitolo dell'eziologia, non sempre si trovano malattie infettive nei precedenti anamnestici dei litiasici, nè la bile di questi infermi contiene sempre dei germi patogeni. Tutte queste considerazioni stanno a dimostrare, come i risultati della batteriologia clinica e sperimentale debbano nei riguardi della patogenesi della calcolosi, essere interpretati con molta prudenza.

c) Meccanismo delle infezioni biliari.

Le infezioni delle vie biliari possono essere considerate, o come dovute ad una esaltazione della virulenza dei germi, che normalmente albergano nelle vie biliari (*infezione autogena*), o come infezioni propagate per continuità dell'intestino (*infezione ascendente*) o determinate dalla localizzazione di germi provenienti dalla circolazione venosa dell'intestino (*via portale*) o dalla circolazione arteriosa generale (*infezione ematogena discendente*).

È noto, come fino a pochi anni or sono, la *via ascendente* o *canalicolare* fosse considerata la via quasi esclusivamente battuta dai germi patogeni per invadere le vie biliari, tanto che per un lungo periodo di tempo, infezione ascendente ed angiocolecistite, rappresentarono due termini inseparabili, quasi equivalenti, e come invece la via discendente fosse ritenuta eccezionale. La teoria dell'*infezione autogena* andò invece soggetta a notevoli oscillazioni ed assunse una particolare importanza per un breve periodo di tempo e specialmente nella letteratura francese, in seguito ai noti studi di Gilbert e di Lippmann sul microbismo biliare fisiologico, ai quali ho già accennato.

Attualmente, in merito alle indagini di batteriologia clinica e sperimentale di questi ultimi anni, che in sostanza non fecero che ampliare e confermare i risultati di studi precedenti, si tende ad attribuire la massima importanza alla via discendente ed a ritenere la teoria dell'infezione ascendente ed autogena come applicabile ad un numero più ristretto di casi.

Esorbiterebbe dal compito del mio lavoro l'intrattenermi troppo a lungo su questa importante e tanto vessata questione di patologia

per cui credo opportuno limitarmi ad un rapido riassunto di quanto si conosce sull'argomento e di intrattenermi a considerare, con particolare attenzione, soltanto quei fatti che più direttamente possono interessare lo studio patogenetico delle litiasi.

In condizioni normali, quando le funzioni del fegato si mantengono regolari e la bile defluisce liberamente, i microrganismi, ospiti normali del duodeno e della porzione ampollare del coledoco, trovano nella corrente biliare, che realizza una specie di lavaggio meccanico, un ostacolo alla loro ascensione lungo le vie biliari; allorquando per cause meccaniche, endogene od esogene, o per alterazioni proprie delle vie biliari, si verifica una stasi od un rallentamento della corrente biliare, che incessantemente lotta contro l'invasione microbica, si realizzano le condizioni per l'infezione ascendente. I germi risalgono lungo i canali biliari, dove alcuni di essi, trovandovi anche un adatto terreno di coltura nella bile, si fissano e si sviluppano; la loro ascensione lungo l'albero biliare, sarà tanto più alta, il loro sviluppo tanto più rapido e rigoglioso e le alterazioni che vi determinano, tanto più gravi, quanto maggiore sarà l'ostacolo al regolare deflusso della bile e quanto più intense le alterazioni prodotte dalla distensione dei canali biliari.

I dati di fatto sui quali si fonda la teoria dell'infezione ascendente, sono di ordine anatomico, relativi cioè ai rapporti di continuità esistenti fra condotti biliari e lume intestinale, e di ordine batteriologico e sperimentale.

Le indagini batteriologiche hanno infatti dimostrato, che tutti i germi isolati nelle angiocolecistiti, sono, nella grande maggioranza dei casi, gli stessi che normalmente od in condizioni patologiche albergano di preferenza nell'intestino ed in particolar modo il *colibacillo* ed il *bacillo di Eberth;* d'altra parte, collo studio delle lesioni anatomo-patologiche da essi determinate, si è spesso potuto constatare una certa analogia fra i carattteri presentati dalle lesioni biliari, con quelli delle lesioni intestinali e cioè la loro sede nella mucosa ed il loro progredire dall'interno all'esterno, cioè dalla mucosa alla sierosa.

I risultati sperimentali ottenuti, sia con inoculazioni dirette nelle vie biliari di colture virulente od attenuate, sia colla legatura semplice di esse, hanno notevolmente contribuito a far attribuire alla via ascendente un valore quasi esclusivo nella genesi delle infezioni biliari.

Riguardo al primo genere di esperienze, praticate allo scopo di determinare delle angiocoliti sperimentali (Netter, Gilbert e Dominici, Minot, Claude, Dmochowski, Janowski ecc.) o coll'intento di trasformare i vari animali da esperimento in portatori cronici di germi ed

in particolar modo di bacilli del tifo (Welch e Blackstein, Doerr I. Zlatogoroff, E. Heiler ed E. Ungermann, T. Messcrschmidt ed una serie numerosa di altri autori), mi limiterò a riferirne le conclusioni, che complessivamente si possono dedurre dalla numerosa serie di lavori di cui è ricchissima la letteratura su questo argomento.

Sia coll'iniezione semplice di colture nelle vie biliari, che combinata alla legatura del trattato inferiore del coledoco, è stato dimostrato: 1° che i germi inoculati e specialmente il *bacterium-coli* e quello del *tifo,* attecchiscono con molta frequenza e relativa facilità e sono capaci di determinarvi angiocoliti di diversa natura, dalle catarrali semplici, alle suppurative con setticemia grave; 2° che i bacilli inoculati e specialmente, in ordine di frequenza, il *bac. del tifo, paratifi A.* e *B.* il *bact. coli* ed il *vibrione del colera,* possono mantenersi vivi e coltivabili nella cistifellea per lungo tempo, ciò che ho potuto anch'io constatare in alcune mie esperienze sulla riproduzione sperimentale dei calcoli negli animali, che riferirò più innanzi. Tali risultati si ottengono, con relativa facilità, con iniezioni di dosi massime di germi, meno facilmente coll'uso di dosi medie e piccole, fatto questo confermato in un recentissimo lavoro di Bertelli e Tedeschi.

Infine sono noti i fatti, ai quali ho già accennato trattando del microbismo biliare normale, osservati in seguito alla legatura bassa del coledoco negli animali, appena al disopra dell'ampolla di Vater; quasi costantemente si è osservato lo sviluppo di angiocolecistiti gravi, molto spesso mortali.

Accanto a tutti questi risultati, tanto favorevoli alla teoria dell'infezione ascendente, emersero, dall'osservazione clinica ed anatomo-patologica e dalle indagini sperimentali, altrettanti dati di fatto di valore indiscutibile, che tendono come già dissi, a sostituire in molti casi, all'infezione classica ascendente, l'infezione ematogena, in base alla quale le infezioni biliari vengono considerate come una conseguenza dell'eliminazione, attraverso le vie biliari, dei germi circolanti, senza però escludere anche la possibilità che essi possano giungere direttamente alla cistifellea per la via dell'arteria cistica.

Il fatto che i germi circolanti nel sangue possono attraversare il fegato ed essere eliminati colla bile, è stato osservato già da tempo e da un gran numero di ricercatori (Trambusti, Maffucci, Pernice e Scagliosi, Bernabei, Thomas, Sherrington ecc.): numerose esperienze successive (Forster e Kayser, Dörr, Futterer, Chiari, Chiarolanza, Calmette e Guèrin, Demanche, Cushing, Paulowsky, F. Gay e E. Claypole, Weinfürtes ecc. ecc.) hanno dimostrato che in seguito all'inoculazione, per via endovenosa, di diversi germi patogeni ed in particolar modo del bacillo di Eberth, si osservano tre ordini di

fenomeni: l'eliminazione per mezzo della bile dei germi inoculati, delle lesioni epato-biliari, più o meno gravi, in rapporto con detta eliminazione ed una contaminazione della cavità intestinale da parte della bile infetta.

Allorchè la dose iniettata è molto piccola, i germi non si ritrovano generalmente nella bile; molto probabilmente vengono distrutti prima di arrivarvi. Se invece la dose è forte e sufficiente a determinare una vera setticemia, il germe inoculato si rinviene quasi costantemente nelle vie biliari e vi si moltiplica, più o meno rigogliosamente, nella bile; questo diverso comportamento dei germi in relazione colla dose iniettata, venne anche recentemente confermato da alcune esperienze di Bertarelli e Tedeschi.

Riguardo alle modalità colle quali tale eliminazione avviene, essa di solito è molto precoce; talvolta già inizia tre o quattro ore dopo l'iniezione, e si contina generalmente per tutta la durata dello stato setticemico, che in media si dilegua entro un periodo di tempo variabile dai cinque agli otto giorni, quando l'animale sopravvive all'inoculazione. Alcune volte, e con discreta frequenza, la loro persistenza nella cistifellea può osservarsi anche dopo un lungo periodo di tempo, fino a tre, quattro mesi (Cushing) dalla scomparsa della batteriemia. Questa persistenza si verifica specialmente per il bacillo del tifo e per il colibacillo e si ottiene più facilmente quando gli animali si sottopongono ad iniezioni endovenose ripetute, (Abrami e Lemierre).

L'eliminazione di microrganismi colla bile si accompagna quasi costantemente ad alterazioni delle vie biliari, i cui caratteri ed intensità variano col variare della dose di coltura inoculata tanto che si possono realizzare tutti i gradi dell'infiammazione biliare, dall'angiocolecistite catarrale, alle forme suppurative, ulcerose, emorragiche. Mediante infezioni ematogene prolungate, riuscì pure possibile determinare delle forme di colecistite cronica e, secondo alcuni autori, la litiasi biliare ematogena (Cushing, Klinkert e Plandin col bacillo del tifo, Demanche coi paratifi), fatto quest'ultimo che mi basta qui di aver accennato e sul quale dovrò trattenermi molto a lungo nei riguardi della litiasi sperimentale.

Ultimo fenomeno determinato dall'infezione discendente sperimentale è la contaminazione della cavità intestinale, nella quale, anche dopo alcuni giorni, il germe inoculato può venire isolato, spesso in coltura pura, ed in particolar modo sperimentando col bacillo del tifo e coi paratifi A. e B. i quali vi possono anche determinare delle lesioni specifiche, come ha osservato recentemente il Besredka, sensibilizzando l'animale da esperimento coll'ingestione di bile.

Pure importante, nei riguardi della batteriologia clinica, è il fatto, che i risultati riferiti furono ottenuti con diverse specie di germi patogeni, e cioè, sia coi bacilli appartenenti al gruppo tifocoli, che col diplococco di Fraenkel, pneumobacillo di Friedländer, coll'enterococco, cogli stafilococchi e streptococchi, ai quali ultimi, R. G. Brown, in base ad un suo recentissimo studio sperimentale ed anatomo-patologico sull'eziologia delle colecistiti, ritiene debba attribuirsi una speciale affinità per la cistifellea; potè infatti osservare, in seguito ad iniezioni endovenose di colture di streptococco negli animali, il determinarsi quasi costante di lesioni infiammatorie della cistifellea, senza alcuna localizzazione negli altri organi. L'Abrami potè pure constatare l'eliminazione attraverso alle vie biliari dell'*Oidium albicans,* dell'*Aspergillus niger* e dello *Sporotrichum di Beurmann,* inoculati per via endovenosa; lo stesso fenomeno venne riscontrato dal Rist e Richardson per alcune specie di anaerobi e da Calmette e Guèrin per il bacillo della tubercolosi.

La frequente constatazione, clinica ed anatomo-patologica, che ogni qual volta in una malattia di natura infettiva si determina una localizzazione infiammatoria nelle vie biliari, essa è dovuta allo stesso agente microbico della malattia fondamentale, costituisce un altro argomento, che parla nettamente in favore dell'infezione ematogena.

La batteriologia applicata alla clinica ha dimostrato con quanta ferquenza i germi patogeni invadono la circolazione generale, e nello stesso tempo la grande varietà di forme colle quali può decorrere una batteriemia. Accanto alle setticemie classiche, esistono delle batteriemie transitorie o latenti, nelle quali i germi scompaiono rapidamente dal torrente circolatorio per fissarsi nei più diversi organi e tessuti, a seconda delle loro affinità; si possono così avere delle infezioni ematogene, nelle quali la malattia si manifesta clinicamente colla localizzazione, in un dato organo, di una infezione che ha avuto una fase setticemica latente. Sulla base di queste nozioni d'indole generale, ormai saldamente acquisite e di quelle desunte dagli studi sperimentali, riesce facile spiegare l'origine ematogena, non soltanto di molte angiocolecistiti, talvolta complicate a calcolosi, che si sviluppano nel corso di malattie infettive (polmonite, grippe, streptococcemie, stafilococcemie ecc.), ma ancor più di quelle forme nelle quali l'esame batteriologico svela la presenza dello streptococco o dello stafilococco, senza che clinicamente si siano potuti constatare i sintomi di una batteriemia precedente o concomitante.

Le stesse considerazioni valgono per le angiocolecistiti di natura Eberthiana o paratifica, che tanta parte hanno nella patologia delle infezioni biliari. La febbre tifoide, per lungo tempo considerata come

una malattia intestinale, è in realtà una setticemia primitiva, le cui lesioni intestinali rappresentano delle localizzazioni metastatiche secondarie; è pure noto, che detta malattia può evolvere unicamente con lesioni extra-intestinali o decorrere come una setticemia transitoria e latente, o con scarsi sintomi generali, clinicamente appena rilevabili e per nulla caratteristici.

Ho voluto rapidamente accennare a questi fatti, poichè autorizzano ad interpretare alcune forme, rare invero, ma clinicamente constatate, di angiocolecistiti Eberthiane, apparentemente primitive, come la conseguenza di una batteriemia tifica decorsa in modo latente o con una sintomatologia scarsa ed atipica.

Se oltre a tutte queste nozioni si considera, che nel decorso della febbre tifoide nell'uomo si realizzano, da parte delle vie biliari e con una certa frequenza, gli stessi fenomeni che si osservano nella setticemia Eberthiana sperimentale, e cioè, l'eliminazione prolungata dei bacilli del tifo colla bile, lo stabilirsi di lesioni, più o meno gravi, delle vie biliari, dalla semplice angiocolite catarrale, alla colecistite suppurata, emorragica, alla colecistite cronica con o senza calcolosi, e che i bacilli di Ebert possono albergare e mantenersi viventi nella cistifellea per lungo tempo, anche per anni, appare logico si debbano considerare le infezioni Eberthiane delle vie biliari, come infezioni ematogene, almeno nella grande maggioranza dei casi.

Per quanto riguarda le *infezioni biliari colibacillari* o da germi anaerobi, ospiti normali dell'intestino e della porzione ampollare del coledoco, un tempo, ed anche attualmente da alcuni autori considerate come sempre dovute ad infezione ascendente, non bisogna dimenticare, che detti microrganismi possono dar luogo a delle setticemie e quindi infettare le vie biliari anche per via sanguigna.

Il *sistema della porta*, malgrado come via d'infezione abbia molto maggiore importanza per il fegato, pure è ammessa come possibile anche per le vie biliari e dimostrata come tale dai risultati di alcune esperienze negli animali. Lartigan, sperimentando sui conigli, coll'ingestione di colture di bacillo piocianeo, previa legatura del coledoco, potè constatarne la presenza nella cistifellea: il Sergent, Gilbert e Lion fecero la medesima constatazione in seguito all'inoculazione diretta nella vena porta, previa legatura del coledoco, di bacilli di Koch.

Nei riguardi della teoria dell'*infezione autogena,* mi limiterò a ricordare ancora una volta, che le indagini cliniche, batteriologiche e sperimentali sono concordi nel dimostrare, che il microbismo fisiologico delle vie biliari è limitato all'estremità inferiore del coledoco e che quindi, perchè si realizzi una infezione autogena, è necessario che l'ostacolo al deflusso della bile sia situato in corrispondenza od

al di sotto di detto segmento inquinato; perciò tale teoria può essere invocata soltanto in quei casi di ostruzione, permanente o temporanea, del tratto inferiore del coledoco, condizione che può realizzarsi, nella litiasi biliare, per l'incuneamento di un calcolo nell'ampolla di Vater, benchè, quando ciò avviene, le vie biliari debbano già considerarsi come infette, oppure nelle forme neoplastiche di detta regione.

Ricordo ancora la possibilità, ciò che non ha bisogno di speciali dimostrazioni, che una infezione si propaghi direttamente alla cistifellea ed alle vie biliari, dagli organi vicini, per continuità o per via linfatica.

d) La riproduzione sperimentale della litiasi biliare negli animali.

Allo scopo di chiarire l'azione litogena dei microrganismi e di poter definire la questione relativa al determinismo microbico della calcolosi, fino dall'epoca delle prime osservazioni sui rapporti fra litiasi biliare ed infezione, vennero praticate numerose esperienze, dirette alla riproduzione sperimentale dei calcoli negli animali.

I primi tentativi (Gilbert e Dominici, Fournier, Mayer, Marcantonio), eseguiti con dispositivi sperimentali diversi, sia colla semplice legatura, completa od incompleta, del dotto cistico e del coledoco, allo scopo di produrre la stasi, sia coll'introduzione nella cistifellea di corpi asettici diversi, fra i quali frammenti di calcoli di varie specie (M. Labes) o di corpi settici, o di sostanze chimiche irritanti o capaci di determinare modificazioni nella costituzione chimica o della reazione della bile, diedero risultati completamente negativi.

Il Gilbert (1893), in un coniglio, nel quale aveva determinato lo sviluppo di una angiocolecistite, coll'iniezione diretta nelle vie biliari di bacilli del tifo, potè constatare, nella cistifellea, la presenza di una piccola concrezione molle, verdastra, ed il Marcantonio (1892), sperimentando coll'introduzione di frammenti sterilizzati di pietra pomice nella cistifellea di un cane, vi aveva ottenuto, dopo circa quattro mesi dall'operazione, la formazione, sulla superficie dei due corpi estranei ed attorno ai fili di seta di cui si era servito per chiudere la breccia della cistifellea, di minutissime concrezioni di colore giallastro, abbastanza dure, costituite da pigmenti biliari e da calce. Tali reperti, poco chiari e di scarso valore, rimasero isolati e passarono quasi inosservati, confusi nel gran numero delle esperienze negative.

I primi risultati, considerati come positivi, furono quelli resi noti dal Mignot nel 1897-98 e da quell'epoca, a tutt'oggi, ricordati in

tutti i trattati ed in tutti i lavori che trattano della patogenesi della litiasi biliare. Riusciti vani tutti i tentativi fatti in precedenza colla semplice inoculazione nelle vie biliari di colture di germi patogeni diversi o coll'introduzione di corpi estranei, combinata colla stasi, il Mignot credette di poter realizzare sperimentalmente le condizioni necessarie per la riproduzione dei calcoli, col servirsi di colture di microrganismi diversi, attenuati colla coltivazione prolungata in bile bovina, dapprima addizionata a brodo, quindi pura, e col provocare una inerzia relativa delle pareti della cistifellea, atta a realizzare la stasi e nello stesso tempo ad impedire l'espulsione prematura dei cristalli di colesterina, che eventualmente precipitassero dalla bile. Per ridurre la cistifellea ad un recipiente inerte, vi introduceva, in un primo tempo, un tampone abbastanza voluminoso di ovatta, imbevuta con colture attenuate di *bact. coli,* di *stafilococco aureo*, di *streptococco* e di *subtilis;* l'ovatta, lasciata in posto per un periodo di tempo variabile da quattordici giorni ad un mese, veniva tolta in una seconda operazione e la breccia della cistifellea nuovamente suturata; un capo del filo di sutura veniva lasciato pendere liberamente nella cavità della vescichetta. Alcune settimane dopo l'allontanamento del tampone, così scrive il Mignot: " la mucosa della cistifellea si presentava arrossata e ricoperta da uno strato, più o meno denso, di sostanze pigmentarie; detergendo con prudenza la mucosa, vi si notavano, in molti punti, piccole concrezioni colorate, ancora molli, abbastanza tenacemente aderenti alla sua superficie „. Dopo cinque o sei mesi, raramente prima, e specialmente se nella cistifellea era stato lasciato un corpo estraneo, anche piccolissimo, generalmente un frammento di filo di seta, aderente ad esso ed alla parete, assai più raramente liberi nella cavità, si trovavano, nel terzo circa dei casi, dei veri e propri calcoli, alcuni molto simili, per struttura e costituzione chimica, a quelli che comunemente si osservano nell'uomo. Fra i reperti più interessanti e fortunati, riferisce di aver ottenuto, in un caso, un calcolo del peso di 14 milligrammi, di colore biancastro, di forma tondeggiante, a superficie rugosa, con tessitura raggiata, che all'analisi chimica risultò costituito quasi esclusivamente da colesterina, con scarsa quantità di pigmenti biliari e di sali di calcio. In due altri casi, i calcoli osservati erano di colore bruno oscuro, di forma rotonda, irregolare, rispettivamente del peso di 10 ed 11 milligrammi, costituiti da colesterina, scarsi pigmenti biliari, traccie di cloruro di sodio e da sali di calcio. In quasi tutte le sue esperienze, quasi esclusivamente praticate sulle cavie, constatò, all'autopsia, oltre ai calcoli, le caratteristiche alterazioni della colecistite calcolosa cronica e la bile quasi sempre inquinata dal germe inoculato; ottenne il maggior numero di risultati positivi sperimentando con colture di *bact. coli.*

Nello stesso anno (1898), i risultati di Mignot venivano confermati da analoghe esperienze di Gilbert e Fournier, condotte, collo stesso metodo, nelle cavie, nei conigli e nei cani.

Con queste esperienze, la teoria microbica dei calcoli parve ricevere una conferma di un valore quasi assoluto, in quanto la litiasi biliare poteva essere riprodotta sperimentalmente con una certa facilità, realizzando negli animali le stesse condizioni, allora ritenute, in base all'osservazione clinica ed anatomo-patologica, fondamentali per la genesi dei calcoli e cioè: un lieve stato catarrale della mucosa, dovuto all'azione di un agente batterico attenuato e specialmente del *bact. coli,* con tanta frequenza isolato dai calcoli e dalla bile dei litiasici, ad una inerzia relativa della cistifellea o meglio una stasi parziale della bile, determinata da un ostacolo al suo deflusso lungo i canali biliari.

Tali conclusioni vennero successivamente confermate dall'Italia, il quale, pur seguendo nelle sue esperienze, praticate nella clinica di Durante, il concetto informatore di quelle del Mignot, ne ampliò il campo portandovi alcune modificazioni di tecnica nei riguardi della produzione della stasi e ciò nell'intento di avvicinarsi il più possibile a quanto si suppone avvenga in natura. Così ha cercato di ottenere, contemporaneamente all'introduzione diretta di germi attenuati nella cistifellea, una stenosi del dotto cistico mediante l'applicazione di finissimi lacci elastici di gomma, coll'intento di potervi determinare una occlusione intermittente, in base alla supposizione, che la distensione della cistifellea, dovuta all'accumulo dei prodotti, di essudazione infiammatoria, potesse determinare una divaricazione del filo elastico e permettere quindi il deflusso nelle vie biliari della parte fluida della bile, rendendolo invece difficile ai cristalli di colesterina, che eventualmente precipitassero in seno ad essa. Con tale procedimento ritenne di poter realizzare quanto avviene nella stenosi congenita dal dotto cistico o per un processo infiammatorio delle sue pareti.

Come animali da esperimento si servì del cane e del coniglio e come materiale settico da iniettare direttamente nella cistifellea, di colture di *bact. coli* e del *tifo,* sia virulente che attenuate col metodo già usato dal Mignot, od uccise col calore. Nelle esperienze praticate nei conigli, in un gruppo, si limitò all'inoculazione di colture virulente ed attenuate nella cistifellea, senza produrvi la stasi, in un altro, ne praticò l'inoculazione nella vena femorale, previa legatura del dotto cistico con filo elastico.

I risultati ottenuti si riassumono nelle seguenti conclusioni dettate dallo stesso autore: 1.°) L'inoculazione di colture virulente di tifo e di colibacilli, nelle vie biliari, determina la morte rapida degli

animali, prima che sia trascorso il tempo che si suppone necessario alla formazione di un calcolo; 2.°) Il *bact. coli* ed il *bac. del tifo* sono capaci di determinare nella bile, raccolta nella cistifellea, un cambiamento di reazione (acidificazione), per il quale si verifica una precipitazione di colesterina, che cementata dal muco secreto dalla mucosa biliare, assume le parvenze macroscopiche di un calcolo, nel mentre l'analisi chimica ne dimostra l'identica composizione; 3.°) I terreni nutritivi dove si coltivano detti bacilli, se si uccidono i germi, non sono capaci di per sè soli a determinare concrezione alcuna; 4.°) La via battuta dai germi per arrivare alla cistifellea non può essere che quella dei vasi biliari (le esperienze eseguite dall'autore coll'inoculazione diretta dei germi nella vena femorale, diedero risultati costantemente negativi).

Riguardo ai calcoli ottenuti, l'Italia si limita ad una descrizione molto sommaria; riferendosi a quelli osservati nei cani, parla di concrezioni molli, di colore verde oscuro, facilmente schiacciabili fra due vetrini, oppure di granuli della grossezza di una testa di spillo, cementati fra loro da muco, e soltanto in due casi di concrezioni dure, a superficie granulosa, leggere, della grossezza di un piccolo cece; circa alle concrezioni ottenute nei conigli, le descrive come dei corpicciuoli del volume variabile da un cece ad un seme di canapa, costituiti da cristallini più leggeri dell'acqua, che abbruciati non lasciano residui. L'analisi qualitativa delle concrezioni ottenute, dava in generale, come costantemente positive, la reazione di Pettenkofer, per gli acidi biliari, e la reazione di Schiff per la colesterina: nessun altro dato riferisce nei riguardi della loro costituzione chimica e morfologica.

Con risultati presso a poco analoghi conclude il Myake una serie di numerose esperienze, nelle quali ha cercato di produrre dei calcoli, inoculando nella cistifellea, microrganismi di varie specie *(bact. coli, bac. del tifo, streptococco, stafilococco aureo)* virulenti od attenuati, sia soli, che unitamente a dei corpi estranei diversi, con o senza stasi, ottenuta mediante la legatura del dotto cistico. Sperimentando con colture di *bact. coli* attenuate, ottenne dei calcoli costituiti quasi esclusivamente da colesterina e cogli altri germi, calcoli costituiti da sali di calcio e da pigmenti biliari. Anche nella sua relazione, i caratteri morfologici e chimici dei calcoli non sono descritti con molta chiarezza, nè con sufficiente ricchezza di particolari; ad ogni modo, come i ricercatori precedenti, credette di poter concludere, che per la genesi dei calcoli è assolutamente necessario l'intervento di una infiammazione catarrale della mucosa biliare, di origine batterica.

Come reperto accidentale di esperienze sulla colecisto-enterostomia alla Krause, praticata in due cani, il Marchetti (1909) potè osservare, aderenti ai fili, di seta della sutura, a tutto spessore, fra cistifellea ed intestino, tre concrezioni, e più precisamente, due, nel cane ucciso sei mesi dopo l'operazione, ed uno in quello ucciso dopo quattro mesi. Di questi calcoli, e qui riferisco quasi testualmente la descrizione fatta dall'autore, " due avevano raggiunto la grossezza di un chicco di grano e ne avevano la forma, l'altro era poco più grosso di un chicco di miglio; questi calcoli, abbastanza compatti, erano di colorito bruno, con superficie abbastanza liscia e tessitura raggiata alla superficie di taglio; l'esame chimico di due di essi dimostrò con evidenza la reazione dei pigmenti, dei sali biliari e della colesterina „.

Nello stesso anno, il Mocquot, in un suo studio sperimentale sullo stato della cistifellea nelle ostruzioni delle vie biliari, riferiva di aver constatato nella cistifellea di un coniglio, al quale aveva praticata la semplice legatura del cistico, morto dieci giorni dopo l'operazione, due piccole concrezioni di colore bruno oscuro; il contenuto della vescichetta biliare era costituito da un liquido mucoso, giallastro, ed il cistico era completamente obliterato. All'analisi chimica detti calcoli non contenevano, nè pigmenti, nè sali biliari, nè colesterina, ma risultarono costituiti da una sostanza amorfa, colorata, solubile nell'acqua, con tutta probabilità di origine ematica.

Il reperto di concrezioni molli, talora cretacee, amorfe, di varia forma e dimensione, per lo più di colore verdastro e molto simili a quelli descritti come calcoli dagli autori ricordati, fu osservato da molti altri ricercatori nelle loro indagini sperimentali sulle infezioni delle vie biliari, determinata colla semplice iniezione diretta di colture, virulente od attenuate, di germi patogeni, senza l'intervento della stasi, fatto questo, che, come vedremo, contribuisce a rendere meno facile l'interpretazione dei risultati sperimentali finora conosciuti e molto incerta la loro valutazione dal punto di vista del problema patogenico dei calcoli.

Un procedimento alquanto diverso da quelli descritti, venne seguito per la prima volta da un chirurgo americano, il Cushing (1899) il quale, in base al fatto, già allora noto, della possibile infezione ematogena della cistifellea nel decorso di malattie infettive, cercò di ottenere la produzione sperimentale della calcolosi, mediante l'iniezione in circolo, nei conigli, di germi patogeni diversi ed in particolar modo del *bact. coli* e del *tifo*, previa introduzione nella cistifellea di un'ansa di seta o semplice pinzamento delle sue pareti. Non ho potuto consultare la memoria originale dell'autore, ma da quanto viene riportato nei lavori di altri autori, che si inte-

ressarono di queste esperienze, pare abbia ottenuto, in un solo caso, delle piccole concrezioni di pigmenti biliari e sali di calcio. Il Klinkert, ripetendo le esperienze del Cushing sul coniglio e sperimentando col bacillo del tifo, ottenne tre volte, sopra nove esperienze, risultati positivi.

I calcoli ottenuti, di colore giallo verdastro, friabili, di forma irregolare, amorfi e del volume variabile da un pisello ad un chicco di grano, all'analisi chimica risultarono costituiti, in massima parte, di sostanze organiche, pigmenti biliari e calce in piccola quantità, senza la minima traccia di colesterina, per cui il Klinkert, anche basandosi sui loro caratteri morfologici, conclude per l'impossibilità di poter identificare i detti calcoli con quelli che comunemente si riscontrano nell'uomo; tutt'al più, possono essere paragonabili, sia per la costituzione chimica, che morfologica, ai calcoli infiammatori di bilirubinato di calcio di Aschoff e Bacmeister od a certe concrezioni, talvolta osservate nella patologia umana, aderenti alla mucosa della cistifellea e chimicamente costituiti da pigmenti biliari e calce, senza traccia di colesterina. Risultati perfettamente identici furono ottenuti più recentemente dal Flandin, il quale, sperimentando sui cani e col bacillo del tifo, seguendo la medesima tecnica del Klinkert, potè in un caso, osservare la formazione di tre calcoletti, uno aderente alla mucosa e due liberi nella cavità della cistifellea, della grossezza di un piccolo chicco di frumento, costituiti quasi esclusivamente da bilirubina, senza traccie di colesterina. Detto autore potè pure concludere, che colla semplice infezione ematogena, senza lesioni precedenti o concomitanti nella cistifellea, non è possibile produrre dei calcoli.

Esperienze personali. — I risultati poco chiari comunicati, salvo qualche rara eccezione, da tutti gli sperimentatori che ho ricordato, specialmente nel riguardi della costituzione morfologica e chimica dei calcoli osservati, e la tendenza, a mio parere, troppo accentuata, a voler considerare i loro risultati come assolutamente positivi e ad attribuire loro un valore eccessivo nella soluzione del complesso problema della patogenesi della litiasi nell'uomo, mi hanno indotto a ritornare sull'argomento, non già nella speranza di poter ottenere risultati migliori e decisivi, cosa troppo difficile quando si tratta di risolvere un problema essenzialmente d'indole biologica e biochimica, ma col semplice e modesto intento di voler personalmente constatare, quale contributo può realmente portare, allo studio della genesi microbica dei calcoli, l'esperienza sugli animali.

Lo studio sperimentale da me eseguito si può dividere in tre gruppi di esperienze:

In un *primo gruppo* (Esperienze 1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 5ª eseguite sui cani), mi sono limitato ad alcuni tentativi di riproduzione asettica dei calcoli, cercando di determinare una stasi nella cistifellea, sia colla legatura del dotto cistico con *catgut*, previo schiacciamento energico delle sue pareti mediante una pinza a pressione, sia colla semplice introduzione di pezzetti di spugna di gomma elastica o di palline di vetro sterilizzate, combinata ad una irritazione meccanica della cistifellea, prodotta collo sfregamento reciproco delle sue pareti o col raschiamento della superficie mucosa.

In un *secondo gruppo* ho cercato di mettermi nelle condizioni sperimentali già realizzate dai precedenti sperimentatori, coll'inoculazione diretta nella cistifellea di vecchie colture di *bact. del tifo, paratifo A e B* e di *bact. coli*, combinata, nelle esperienze 4ª e 5ª eseguite sui cani, ad una stasi incompleta, e nelle esperienze 1ª, 2ª, 3ª, 6ª, 7ª sui cani, e 1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª, 7ª, 8ª. 9ª, eseguite nei conigli, alla stasi ed all'introduzione di un'ansa di filo di seta, nell'intento di facilitare, colla sua presenza, la precipitazione attorno ad esso, di quegli elementi della bile, che solitamente concorrono alla formazione di un calcolo. Per determinare la stasi incompleta, condizione sperimentalmente assai difficile a realizzarsi, non ho creduto opportuno ricorrere alla legatura del cistico con *catgut* o con seta, legatura che spesso, come ho potuto constatare nelle esperienze del primo gruppo, determina una chiusura completa e definitiva del dotto, condizione che rende impossibile l'afflusso di bile nella cistifellea e di conseguenza degli elementi necessari alla tormazione di un vero calcolo biliare. La quantità di bile che rimane nella cistifellea dopo la legatura del cistico e l'introduzione di un'ansa di filo di seta nella sua cavità, è solitamente molto scarsa, in quanto gran parte di essa sfugge attraverso i fori prodotti dal filo e defluisce attraverso le vie biliari, per effetto delle manovre operative, per delicate ch'esse siano. D'altra parte non ho ritenuto conveniente seguire la tecnica del Mignot, perchè troppo artificiosa e quindi troppo lontana, nelle condizioni ch'essa realizza, da quanto si suppone possa avvenire in natura, e nemmeno ho pensato di servirmi, per la legatura del dotto cistico, di fili elastici di gomma, perchè assai poco convinto della possibilità che abbia a stabilirsi, come ammetteva o sperava l'Italia, un andito capillare intermittente nel punto costretto dalla legatura, in seguito al divaricarsi del filo elastico indotto della distensione della cistifellea, per l'accumularsi in essa dei prodotti di essudazione. Per tutte queste ragioni, mi sono limitato a determinare un energico schiacciamento del cistico, in più punti, per mezzo di una pinza a pressione, nella supposizione, che ritenni non assolutamente priva di fondamento, che nel successivo processo di riparazione dei tessuti e della mucosa

in particolare, distrutti o per lo meno compromessi nella loro vitalità dall'attrizione contusiva e dall'azione su di essa esercitata dai germi inoculati, si avesse a stabilire, in primo tempo, una notevole tumefazione reattiva locale con fatti ulcerativi, e successivamente una stenosi cicatriziale incompleta, che potesse permettere un afflusso parziale della bile nella cistifellea.

Come ho già accennato, una stasi nella cistifellea, tale da permettere una parziale circolazione della bile e quindi il necessario afflusso dei materiali litogeni, è una condizione che ritengo indispensabile, ma che sperimentalmente non si può mai essere certi di poter realizzare; così, anche col metodo descritto, come ricorderò più avanti, non in tutti i casi l'esito corrispose alla mia aspettazione.

In tre cani ho tentato di riprodurre la stasi biliare colla legatura del coledoco, appena a valle della confluenza col cistico, seguita dall'iniezione di una coltura di *bact. coli*, attenuata col riscaldamento a 55° per dieci minuti. Malgrado l'operazione sia di facile esecuzione e l'esistenza, in detti animali, di dotti epatici accessori che sboccano nel coledoco al disotto della confluenza col cistico, possa impedire un arresto completo del deflusso della bile dell'intestino, con tutte le sue conseguenze, pure tutti e tre gli animali morirono nelle prime 48 h. in preda a fenomeni di setticemia acuta (paralisi del treno posteriore, diarree profuse, febbre elevata), in seguito a questi insuccessi, già constatati da molti altri autori, ed in base al fatto, che nelle numerose esperienze sulla legatura del coledoco, ricordate nella letteratura, ad eccezione di alcune recenti di Sotti e Torri (1), non è mai stata osservata la formazione di calcoli, ho creduto opportuno abbandonare tale metodo di esperimento.

In tutte le prove appartenenti a questo secondo gruppo, ho scelto come germi da inoculare direttamente nella cistifellea, il *bact. del tifo*, il *paratifo A e B* e specialmente il *bact. coli* e ciò, sia perchè con essi venne sempre ottenuto il maggior numero di risultati positivi, sia perchè sono quelli che la batteriologia clinica ha dimostrato come gli agenti batterici più comuni della colecistite calcolosa. Per le iniezioni mi sono servito di una patina di vecchie colture in agar comune, sospesa in soluzione fisiologica nella dose di due ansate in 8-10 cmc. di soluzione; nei cani ho iniettato dosi variabili da 3 a 4 cmc. di detta sospensione e nei conigli da 1 a 2 cmc., variando la quantità in proporzione al peso dell'animale.

La tecnica operativa seguita fu molto semplice: aperta colle solite precauzioni asettiche la cavità peritoneale, mediante una incisione

---

(1) Queste esperienze verranno ricordate nel capitolo successivo " Il ricambio della colesterina in rapporto alla patogenesi della litiasi biliare ".

parallela all'arco costale destro, afferravo delicatamente, con una pinza a pressione, il fondo della cistifellea, cercando di esteriorizzarla il più possibile, in modo da poter porre bene in evidenza il dotto cistico, che veniva immediatamente schiacciato mediante una pinza di Pèan, che lasciavo in posto per qualche minuto, in vicinanza del suo sbocco nel coledoco e nel punto in cui si continua col collo della vescichetta. Per procedere all'iniezione della sospensione batterica, affondavo l'ago di una siringa in vetro, sterilizzata a secco, in quel tratto di cistifellea appena sottostante al punto afferrato colla pinza, previa applicazione di un laccio in seta, allentato al di sotto di essa, che serravo all'atto stesso dell'estrazione dell'ago, allo scopo di chiudere il foro da esso prodotto e di evitare una disseminazione settica nel cavo peritoneale. L'introduzione dell'ansa di seta venne sempre praticata prima dell'iniezione dei germi e senza apertura della cistifellea, mediante un comune ago da sutura intestinale, che, introdotto sulla sua faccia inferiore, a livello del collo, facevo fuoriuscire in corrispondenza del fondo; i capi del filo, sporgenti all'esterno, venivano recisi ed i due fori lasciati dal suo passaggio venivano chiusi temporaneamente con un Pèan e definitivamente mediante un sottile laccio di seta.

Nella *terza serie di esperienze,* ho seguito fedelmente il metodo descritto dal Cushing e dal Klinkert, iniettando, per via endovenosa, previo pinzamento ripetuto del cistico e della cistifellea in più punti od introduzione nella sua cavità di una ansa di filo di seta, una sospensione, in soluzione fisiologica, di una patina di colture virulente in agar di *bact. del tifo* e di *bact. coli*, nella dose segnata nelle singole esperienze riportate.

Nelle esperienze eseguite, sia sui conigli che sui cani, mi sono servito di colture di un *bact. del tifo*, di recente isolato dalla bile di un coniglio morto dopo 81 giorni dall'inoculazione diretta di detto germe nella cistifellea, e di una coltura di *bact. coli* ottenuta dalla bile e dai calcoli di una ammalata operata di colecistectomia con drenaggio del coledoco.

Nella loro scelta sono partito dal concetto, o per meglio dire dalla supposizione, che la lunga permanenza dei detti germi nelle vie biliari, vi avesse determinato uno speciale adattamento e di conseguenza anche una elettiva facoltà di attecchimento. Per la stessa ragione, anche in alcune esperienze appartenenti al secondo gruppo e precisamente nelle esperienze 4ª, 5ª, 6ª, 7ª, eseguite sui cani, mi sono pure servito di un *coli* ottenuto in coltura pura dalla bile e da un calcolo incuneato nel coledoco di una ammalata operata di coledocotomia con drenaggio dell'epatico.

Tutte le mie esperienze sono state eseguite sui cani e sui conigli,

animali invero assai poco adatti per la riproduzione sperimentale dei calcoli biliari, poichè, in via quasi eccezionale, vanno soggetti alla litiasi spontanea; ma d'altra parte è facile comprendere l'impossibilità di potersi servire, per un tal genere di esperienze, di quegli animali, che dopo l'uomo, vanno maggiormente soggetti alla calcolosi, e cioè dei bovini.

In tutti i casi operati, come primo atto, ho sempre proceduto, colla più scrupolosa asepsi, all'aspirazione dalla cistifellea di una certa quantità di bile, variabile da uno a quattro centimetri cubici, che al termine dell'operazione veniva insemenzata in diversi terreni di coltura, in aero- ed anaerobiosi, colla tecnica già descritta a pag. 26.

Esperienze sui cani.

1.° Gruppo.

Esperienza 1.ª — Cane del peso di circa Kgr. otto. *Giorni 115.*

Operazione. — 5 Novembre 1919. — Anestesia mediante iniezione sottocutanea di morfina. — Incisione laparotomica a baionetta. — Dalla cistifellea, di aspetto normale, in stato di discreta distensione, vengono aspirati 4 cm³ di bile, chiara, di colore giallo oro, limpida, che viene subito insemenzata per colture in aero- ed in anaerobiosi — Legatura del dotto cistico, previa forcipressura a metà circa del suo decorso e dopo suo accurato isolamento, per evitare di chiudere eventualmente nel laccio anche l'arteria cistica o le sue branche di biforcazione. — Sutura delle pareti a tre strati, in seta.

Decorso postoperatorio. — Senza incidenti; guarigione della ferita laparotomica per prima intenzione.

Coltura della bile estratta dalla cistifellea: — sterili.

L'animale muore di polmonite il 28 Febbraio 1920.

Reperto d'autopsia. — Aderenze multiple, sottili, facilmente lacerabili, fra la faccia inferiore del fegato, l'epiploon, alcune anse del tenue e la prima porzione del duodeno. — La cistifellea è completamente nascosta in un solco profondo, costituito da due lobi del fegato fra loro saldati da fitte aderenze, tanto che riesce impossibile la sua dissezione senza asportare, specialmente in corrispondenza della sua parete superiore, piccoli frammenti di tessuto epatico. — Si presenta molto ridotta di volume (di una piccola nocciuola all'incirca), con pareti molto ispessite, dure, di colore biancastro, di aspetto fibroso alla superficie di taglio. — Il lume della cistifellea è ridotto a due piccole cavità, fra loro separate da un setto di tessuto connettivo; nel loro interno non si rinviene che della sostanza mucosa, biancastra, densa, d'aspetto vitreo. — Sul cistico, a metà circa della sua lunghezza, si constata ancora *in situ* il laccio di seta, che ha prodotto l'occlusione totale del dotto, sostituito, per un tratto di circa 3 mm., da un nodulo cicatriziale.

All'esame dei polmoni, fatti di polmonite bilaterale.

Esame colturale del muco contenuto nella cavità residua della cistifellea — negativo.

Esame istologico della cistifellea. — La parete della cistifellea è quasi totalmente costituita da tessuto fibroso, denso, relativamente ricco di elementi cellulari, con rari focolai di infiltrazione parvicellulare, specialmente accumulati attorno ai vasi, che presentano un notevole ispessimento delle pareti, specialmente dell'avventizia; rarissimi gli elementi ghiandolari e quasi totalmente scomparse le fibre muscolari, ridotte a qualche raro e piccolo fascio, isolato e strozzato in mezzo al connettivo, in vicinanza di due piccole cavità irregolari, separate fra loro da un setto di connettivo fibroso e che rappresentano i residui della primitiva cavità cistica. Il loro lume, contenente sostanza amorfa, compatta, colorata uniformemente e leggermente dall'eosina, è rivestito da uno strato discontinuo di cellule epiteliali cilindriche, che poggiano direttamente sul tessuto connettivo fibroso; alcune di esse, ben riconoscibili, sono incluse nella massa amorfa contenuta nelle cavità descritte; la sotto-mucosa è completamente scomparsa. Il limite fra la parete superiore della cistifellea ed il tessuto epatico che le è rimasto aderente, non è ben riconoscibile, in quanto delle travate di connettivo fibroso si insinuano irregolarmente fra le cellule epatiche, alcune delle quali presentano picnosi nucleare e spiccata vacuolizzazione del protoplasma.

Esperienza 2.ª — Cane giovane, del peso di circa Kgr. sette. *Giorni 161.*

Operazione. — 10 Novembre 1919. — Viene praticata la legatura del dotto cistico, associata ad un lieve raschiamento della mucosa della cistifellea, previa cistotomia. La bile estratta dalla vescichetta è di colore giallo-oro, fluida, limpida.

Decorso postoperatorio — Regolare: guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica. L'animale viene sacrificato, il 20 Aprile 1920, mediante salasso alla carotide.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

Reperto d'autopsia. — Scarse aderenze fra il margine anteriore del fegato ed il peritoneo parietale e fra l'epiploon e la regione subepatica. La cistifellea, nascosta fra due lobi epatici, saldati da sottili aderenze, viene facilmente isolata; essa presenta la sua forma normale, ma è notevolmente impicciolita; le sue pareti sono sensibilmente ispessite, di consistenza dura, di aspetto fibroso; la sua cavità, assai ridotta di volume, contiene del muco denso, perfettamente incoloro; la mucosa è pallida e la sua configurazione a pieghe è quasi completamente scomparsa. — L'obliterazione del dotto cistico è completa per un tratto di circa 3 millimetri; attorno al filo di seta, che ha servito alla legatura, si è formato un nucleo di aderenze fibrose. — Nessuna alterazione, macroscopicamente rilevabile, a carico del fegato e delle vie biliari.

Esame colturale del contenuto della cistifellea — negativo.

Esame istologico. — Gli strati costituenti la parete sono ancora bene riconoscibili, ad eccezione della sottosierosa, che si continua senza alcun limite netto colla fibrosa, notevolmente ispessita e costituita da grossi fasci fibrosi, con scarse cellule. — L'infiltrazione infiammatoria è scarsissima; i vasi pure scarsi, presentano pareti molto ispessite. — La tunica muscolare è assai sottile, in alcuni tratti quasi completamente scomparsa; quivi i fasci muscolari sono stati sostituiti da tessuto fibroso, abbastanza ricco di elementi cellulari, che si continua senza limite netto colla sottomucosa, molto sottile, ma ancora abbastanza ricca di elementi cellulari affusati e di fibrille connettive, con scarsi linfociti; la rete capillare è poco sviluppata. Le pieghe della mucosa sono poco accentuate, basse, a larga base; l'epitelio di rivestimento è abbastanza bene conservato; scarsissimi gli elementi ghiandolari.

Esperienza 3ª — Cane adulto, del peso di circa Kgr. otto. *Giorni 142.*

Operazione. — 19 Novembre 1919. — Cistifellea di aspetto normale, contenente bile filante, limpida, di colore giallo-bruno. Cistotomia ed introduzione nella cavità della cistifellea di tre piccoli frammenti di spugna di gomma; chiusura dell'incisione con sutura invaginante in seta, a borsa di tabacco.

Decorso postoperativo. — Lieve suppurazione superficiale nel campo della ferita laparotomica.

Esame colturale della bile estratta dalla cistifellea — negativo.

L'animale viene sacrificato, mediante salasso alla carotide, il 10 Aprile 1920.

Reperto d'autopsia. — Aderenze lievi, facilmente lacerabili, fra il margine inferiore del fegato ed il peritoneo parietale. La cistifellea, completamente libera da aderenze, del volume di una piccola noce, con pareti lievemente ispessite, contiene nella sua cavità una concrezione del volume di una nocciola, di color bruno-rossastro, di consistenza pastosa; fra la sua superficie e la mucosa, che vi si adatta esattamente, è interposto un sottile strato di muco denso, biancastro, molto tenace. — La mucosa della cistifellea è pallida e la sua configurazione a pieghe appena accennata. — In corrispondenza del fondo, dove è stata praticata l'incisione chirurgica, si nota una piccola area cicatriziale biancastra, di forma irregolare. La concrezione descritta contiene, in una piccola cavità eccentrica, un laccio di seta ed i tre piccoli frammenti di spugna di gomma introdotti nella cistifellea; la sua struttura è perfettamente amorfa. — All'analisi chimica risulta quasi totalmente costituita da una materia colorante, facilmente solubile nell'acqua, che non mi è stato possibile di identificare, con ogni probabilità di origine ematica; la reazione dei pigmenti biliari riuscì appena sensibile ed assolutamente negativa la reazione di Liebermann per la colesterina. L'*esame colturale* diede reperto negativo. Il dotto cistico, il cui lume generalmente permette il facile passaggio ad un comune specillo, risulta sensibilmente stenosato nella sua porzione distale, per quanto pervio in tutta la sua lunghezza.

Esame istologico della cistifellea. — Il quadro istologico non presenta nulla di particolarmente interessante, ad eccezione di un modico ispessimento della tunica fibrosa e un notevole appiattimento delle villosità della mucosa. La muscolare non presenta alterazioni rilevabili; la sottosierosa è ben riconoscibile e dimostra appena un lieve ispessimento dei fasci connettivi. — L'infiltrazione linfocitaria è scarsissima e limitata a qualche setto connettivo intermuscolare ed al tessuto perivascolare della fibrosa e della settosierosa.

Esperienza 4.ª — Cane giovane, del peso di circa Kgr. quattro. *Giorni 84.*

Operazione. — Viene eseguita il 28 Novembre 1919 colla medesima tecnica descritta per l'esperienza precedente. — La bile aspirata dalla cistifellea, nella quantità di cm^3 4, è limpida, leggermente filante, di colore giallo chiaro.

Decorso postoperatorio. — Per qualche giorno l'animale ebbe diarrea intensa, con modica febbre, fenomeni che si sono dileguati completamente dopo quindici giorni. — Guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

Esame colturale della bile estratta dalla cistifellea — negativo.

L'animale, già da tempo sofferente, viene ucciso col cloroformio il 20 Febbraio 1920.

Reperto d'autopsia. — Scarse e sottili aderenze, facilmente lacerabili, fra l'epiploon ed il fondo della cistifellea, che appare in modico stato di replezione; dove non esistono aderenze, la sua superficie è liscia e lucente e le sue pareti appaiono leggermente ispessite. La sua cavità contiene discreta quantità di bile

filante, densa, di colore verde-oscuro, che imbeve i tre piccoli frammenti di spugna di gomma ed un piccolo frammento di seta ancora aderente, per una delle estremità, al fondo della cistifellea, nel punto in cui venne praticata la incisione chirurgica. — La mucosa è liscia, di colorito pallido e presenta, qua e là, qualche piccola chiazza emorragica, puntiforme, specialmente in corrispondenza della porzione del collo. — Il dotto cistico è completamente pervio e non presenta alterazioni macroscopicamente rilevabili.

Esame colturale della bile e dei frammenti di gomma — negativo.

Esame istologico. — Presenta il quadro descritto nell'esperienza precedente, ad eccezione dei fatti di infiltrazione linfocitaria un po' più accentuati.

Esperienza 5.ª — Cagna adulta, del peso di circa Kgr. sette. *Giorni 200.*

Operazione. — Viene praticata il 28 Novembre 1919 colla tecnica indicata per l'esperienza precedente; soltanto, invece dei pezzetti di gomma, vengono introdotte nella cavità della cistifellea sei piccole palline di vetro. La bile estratta è chiara, fluida, limpida, di colore giallo oscuro.

Decorso postoperatorio — Regolare; guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

Esame colturale della bile estratta dalla cistifellea. — Nel brodo e nelle piatte di agar comune, si è sviluppato, dopo 24 h., un germe in forma di bastoncino sottile, ad estremità arrotondata, poco mobile. Grampositivo, sporigeno, coi caratteri colturali di un *bac. mesentericus.*

L'animale viene ucciso col cloroformio il 28 Maggio 1920.

Reperto d'autopsia. — Si riscontrano le solite aderenze dell'epiploon e del duodeno alla faccia inferiore del fegato e del suo margine inferiore al peritoneo parietale. La cistifellea, in parte nascosta in un solco formato da due lobi contigui del fegato, fra loro saldati da membrane connettivali piuttosto tenaci, non presenta caratteri molto dissimili da quelli descritti nella esperienza precedente; nella sua cavità si rinvengono le palline di vetro introdotte, completamente libere; nessuna di esse si è incuneata, sia nel collo, che nel dotto cistico, il cui lume appare completamente pervio; la bile in essa contenuta è di colore verde-chiaro, filante, limpida; nessuna traccia del filo di seta che ha servito alla sutura dell'incisione praticata sul fondo della vescichetta. La mucosa della cistifellea presenta caratteri macroscopicamente normali.

Reperto colturale della bile — negativo.

Esame istologico. — Offre un quadro identico a quello dell'esperienza precedente; l'infiltrazione linfocitaria è pressochè nulla.

2.° Gruppo.

Esperienza 1.ª — Cagna del peso di circa Kgr. dieci. *Giorni 99.*

Operazione. — 12 Dicembre 1919. — Solita incisione laparotomica. Cistifellea discretamente distesa, libera da aderenze. La bile, aspirata nella quantità di 4 cm^3, è di colore verde chiaro, limpida, filante. Introduzione nella cistifellea di una piccola ansa di seta ed iniezione di cm^3 3 di una sospensione, in soluzione fisiologica (nella dose di due ansate in 10 cm^3), di patina di una vecchia coltura di un tipico *bact. coli* in agar comune. Forcipressura del dotto cistico.

Decorso postoperatorio. — Nei quattro giorni successivi all'operazione, febbre elevata con diarrea profusa, paresi del treno posteriore e lieve suppurazione superficiale nel campo della ferita laparotomica. Tali fenomeni si dileguarono rapidamente; la cicatrizzazione della ferita fu completa dopo 20 giorni.

Reperto colturale della bile estratta dalla cistifellea. — Viene isolato un *bact. coli* in coltura pura, in tutti i terreni insemenzati.

Il 20 Marzo 1920 l'animale viene ucciso mediante salasso alla carotide.

Reperto d'autopsia. — Aderenze epatodiaframmatiche molto estese; la cistifellea, nascosta fra due lobi contigui del fegato, si presenta sensibilmente ridotta di volume, con pareti lievemente ispessite. Nella sua cavità non si rinvengono concrezioni biliari, sia libere, che aderenti alla mucosa, nè alcuna traccia del filo di seta introdotto; contiene scarsa quantità di bile, di colore verde oscuro, filante, che viene insemenzata nei soliti terreni di coltura. La mucosa cistica presenta, qua e là, piccole zone di lieve arrossamento, con scarse emorragie sottomucose, puntiformi, specialmente nella regione del fondo. — Il dotto cistico è pervio per tutta la sua lunghezza e non presenta fatti di stenosi.

Reperto colturale della bile. — *Bacterium coli* in coltura pura.

Esperienza 2.ª — Cane del peso di Kgr. nove. *Giorni 125.*

Operazione. — 16 Dicembre 1919. — L'operazione viene eseguita coll'identica tecnica usata nell'esperienza precedente, e l'iniezione colla medesima sospensione bacterica. La bile estratta, nella quantità di cm³ 3, dalla vescichetta molto distesa, è fluida, limpida, di colore giallo chiaro.

Decorso postoperatorio. — Come nella esperienza precedente, per quanto con fenomeni meno gravi. — Guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

L'animale viene sacrificato il 20 Aprile 1920, col cloroformio.

Reperto d'autopsia. — Si riscontrano le solite aderenze pericolecistiche. — La cistifellea, con pareti lievemente ispessite, di volume pressochè normale, contiene nella sua cavità pochi cmc. di bile densa, torbida, di colore verde oscuro, contenente in sospensione numerosi piccoli grumi pigmentari, di consistenza molle, del volume all'incirca di un grano di miglio, specialmente addensati attorno al filo di seta; all'analisi chimica danno la sola reazione dei pigmenti biliari. La mucosa presenta le stesse alterazioni già descritte nella precedente esperienza. Il dotto cistico, pervio per tutta la sua lunghezza, presenta un ispessimento cicatriziale, a manicotto, con sensibile stenosi del suo lume, nel tratto che segue alla porzione del collo della cistifellea.

Reperto colturale della bile e dei grumi pigmentari — *bact. coli* in coltura pura.

Esperienza 3.ª — Cane del peso di circa Kgr. otto. *Giorni 156.*

Operazione. — 18 Dicembre 1919. — L'operazione viene condotta come nell'esperienza precedente e l'iniezione endocistica colla medesima sospensione bacterica.

La bile estratta dalla cistifellea, molto distesa e discretamente voluminosa, è di colore verde chiaro, fluida, limpida.

Decorso postoperatorio. — Febbre elevata nelle prime 48 h., nelle quali l'animale rifiuta qualsiasi alimento. Guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

L'animale viene ucciso il 22 Maggio 1920, mediante salasso alla carotide.

Reperto d'autopsia. — Quasi perfettamente identico a quello dell'esperienza precedente. Nella cavità della cistifellea si rinvengono pochi cmc. di bile molto densa, di colore verde oscuro, contenente in sospensione numerosi e piccoli

grumi pigmentari, come quelli già descritti; del filo di seta introdotto nessuna traccia. Il dotto cistico, completamente pervio, non presenta alterazioni macroscopicamente apprezzabili.

Reperto colturale della bile e dei grumi pigmentari — bact. coli in coltura pura.

Esperienza 4.ª — Cane del peso di circa Kgr. cinque. *Giorni 100.*

Operazione. — 8 Marzo 1920. — Dalla cistifellea, molto distesa, vengono aspirati 4 cm³ di bile di colore verde chiaro, fluida, limpida. Iniezione endocistica di cm³ 2 di una sospensione, in soluzione fisiologica (due ansate in 10 cm³), di una patina di coltura di un *bact. coli tipico, di recente isolato dalla bile e dai calcoli di una ammalata operata di colecistectomia per colecistite calcolosa.* Nella cavità della cistifellea non viene introdotto alcun corpo estraneo; forcipressura del dotto cistico.

Decorso postoperatorio. — Febbre elevata con diarrea profusa e paresi spastica del treno posteriore, nei primi tre giorni successivi all'operazione; lieve suppurazione nel campo della ferita laparotomica, che cicatrizza completamente dopo venticinque giorni.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

L'animale viene sacrificato il 15 Giugno 1920, mediante salasso alla carotide.

Reperto d'autopsia. — Riguardo alle alterazioni riscontrate a carico della cistifellea, differisce per nulla da quello descritto nella esperienza 3.ª I grumi pigmentari, riscontrati nella cavità cistica, sono un po' meno numerosi, ma alcuni in compenso, sono assai più voluminosi; uno di essi, aderente alla mucosa nella porzione del collo, è grosso quanto un piccolo chicco di mais, molle ed amorfo; coll'analisi chimica risulta positiva la sola reazione dei pigmenti biliari.

Reperto colturale della bile e dei grumi pigmentari — bact. coli in coltura pura.

Esperienza 5.ª — Cane del peso di circa Kgr. sei. *Giorni 144.*

Operazione. — 8 Marzo 1920. — Viene eseguita colla stessa tecnica esposta nell'esperienza precedente e colla medesima sospensione bacterica. La bile estratta nella quantità di 3 cm³, è di colore verde chiaro, fluida, limpida.

Decorso postoperatorio. — Lieve elevazione termica nei primi due giorni; guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

L'animale viene ucciso il 30 Luglio 1920, col cloroformio.

Reperto d'autopsia. — Solite aderenze epato-diaframmatiche e pericolecistiche. Nella cavità cistica, bile torbida, densa, coi soliti grumi pigmentari in sospensione, coi caratteri già descritti. Il dotto cistico, pervio per tutta la sua lunghezza, presenta un sensibile restringimento del suo lume, a metà circa del suo decorso, dove presenta un notevole ispessimento ed indurimento delle sue pareti.

Reperto colturale della bile e dei grumi pigmentari — bact. coli in coltura pura.

Esperienza 6.ª — Cane del peso di circa Kgr. otto. *Giorni 159.*

Operazione. — 8 Marzo 1920. — Viene eseguita colla stessa tecnica delle due precedenti esperienze e colla medesima sospensione bacterica. La bile, aspirata dalla cistifellea nella quantità di 3 cm³, è di colore verde chiaro, filante, limpida.

Decorso postoperatorio. — Come nella esperienza precedente.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

L'animale viene ucciso il 15 Luglio 1920, col cloroformio.

Reperto d'autopsia. — Scarse aderenze epato-diaframmatiche e pericolecistiche. Cistifellea di aspetto quasi normale, con pareti appena lievemente ispessite. — Nella cavità cistica, discreta quantità di bile, di colore verde oscuro, densa, filante; non si rinvengono grumi pigmentari in sospensione. Il dotto cistico, pervio per tutta la sua lunghezza, non presenta sensibili alterazioni.

Reperto colturale della bile — bact. coli in coltura pura.

Esperienza 7.ª — Cane del peso di circa Kgr. cinque.

Operazione. — 12 Marzo 1920. — L'operazione viene praticata colla medesima tecnica delle esperienze precedenti, e l'iniezione endocistica colla medesima sospensione.

Decorso postoperatorio. — L'animale muore dopo 48 h. dall'operazione per *peritonite purulenta diffusa.*

In questo gruppo di esperienze, *l'esame istologico della cistifellea* ha costantemente dimostrato alterazioni, più o meno accentuate, di natura infiammatoria, tali da imprimere al quadro istologico i caratteri della colecistite ulcerosa semplice od ulcero-flemmonosa, negli stadi d'esperienza più recenti, con processi di riparazione, più o meno evoluti, negli stadi più avanzati.

Le alterazioni più comunemente osservate si possono riassumere: 1.° nella distruzione, più o meno estesa, dell'epitelio e delle villosità della mucosa, spesso associata a processi ulcerativi interessanti la muscolare ed in casi più rari, anche la fibrosa; 2° in un notevole ispessimento della fibrosa e della sottosierosa, costituite da fasci di tessuto fibroso compatto, più o meno ricco di elementi cellulari; 3° in distruzioni parziali della muscolare, specialmente estese nei casi (Vedi esperienze 3ª e 5ª) nei quali i processi ulcerativi si sono sviluppati con maggior intensità. L'*infiltrazione infiammatoria* fu osservata costantemente nella sottomucosa, nei setti connettivi interfascicolari della muscolare e, specialmente con disposizione perivasale, nella fibrosa e nella sottosierosa; nei casi dove i processi ulcerativi si dimostrarono maggiormente sviluppati, nella fibrosa e sottosierosa, fuse in uno strato unico, molto spesso, erano rilevabili, con varia distribuzione, dei voluminosi accumuli di leucociti, costituenti dei veri e propri ascessi miliari, intraparietali.

In quasi tutte le cistifellee esaminate venne pure osservata una infiltrazione emorragica, più o meno accentuata, nella sottomucosa, spesso diffusa lungo i setti interfascicolari della muscolare. Gli *elementi ghiandolari*, generalmente non molto numerosi, presentavano scarse alterazioni, consistenti in una dilatazione del loro lume, spesso zaffato da sostanza mucosa e da cellule epetiliali desquamate ed in una ricca infiltrazione leucocitaria e linfocitaria, periacinosa e peritubulare.

3.° Gruppo.

Esperienza 1.ª — Cane del peso di circa Kgr. otto. *Giorni 121.*

Operazione. — 16 Marzo 1920. — Incisione laparotomica a baionetta. La bile aspirata dalla cistifellea, molto distesa, nella quantità di cm³ 4, è di colore giallo oscuro, fluida, limpida. — Introduzione nella cavità cistica di un'ansa di filo di seta; forcipressura del dotto cistico a livello della confluenza col coledoco, nel tratto immediatamente successivo alla porzione del collo.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

20 Marzo 1920. — *Iniezione endo-venosa,* nella vena safena destra, di cm³ 2 di una sospensione, in soluzione fisiologica (due ansate in 10 cm³), di patina di una coltura in agar comune di *un bacterium coli di recente isolato dalla bile e dai calcoli di una ammalata operata di colecistectomia e coledocotomia, con drenaggio dell'epatico, il 10 Marzo 1920.*

Decorso postoperatorio. — Nei giorni successivi all'iniezione endovenosa, febbre elevata con diarrea profusa; l'animale si presenta sofferente, rifiuta l'assunzione di cibo e rimane immobile nel suo giaciglio. — Tali sintomi si dileguano in capo a pochi giorni e l'animale riprende rapidamente il suo aspetto e la sua vivacità normale. — Guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

L'animale viene ucciso il 15 Luglio 1920, col cloroformio.

Reperto d'autopsia. — Scarse aderenze pericolecistiche. — Cistifellea di aspetto normale, a superficie liscia, lucente, con pareti di spessore normale. — Nella sua cavità è contenuta discreta quantità di bile di colore verde chiaro, fluida, limpida, immerso nella quale si rinviene il filo di seta introdotto. Il dotto cistico non presenta alterazioni.

Reperto colturale della bile — negativo.

Esperienza 2.ª — Cane del peso di circa Kgr. sei. *Giorni 75.*

Operazione. — 16 Marzo 1920. — Aspirazione di cm³ 4 di bile, di color giallo oro, fluida, limpida. Pinzamento energico, in più punti, per mezzo di una pinza di Pèan, del fondo e del corpo della cistifellea e del dotto cistico.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

20 Marzo 1920. — *Iniezione endovenosa* (nella vena safena s.ª) della stessa sospensione bacterica usata nell'esperienza precedente e nella stessa quantità.

Decorso postoperatorio. — Come nell'esperienza precedente, per quanto con fenomeni meno intensi.

L'animale viene sacrificato il 30 Marzo 1920 mediante salasso alla carotide.

Reperto d'autopsia. — Identico a quello descritto nella esperienza precedente; soltanto, ad un esame accurato del cistico, si nota la presenza di un manicotto cicatriziale in corrispondenza del suo tratto intermedio, che ne produce una sensibile stenosi del lume.

Reperto colturale della bile — negativo.

Esperienza 3.ª — Cane del peso di circa Kgr. sette. *Giorni 104.*

Operazione. — 18 Marzo 1920. — Aspirazione di cm³ 3 di bile chiara, fluida, limpida, di colore giallo oscuro. — Introduzione nella cavità cistica di un'ansa di filo di seta e pinzamento energico del dotto cistico in più punti.

Colture della bile estratta — sterili.

21 Marzo 1920. — *Iniezione endovenosa* (nella vena safena D.ª) di cm³ 2 di una sospensione, in soluzione fisiologica (una ansata di patina in cm³ 8), di una

coltura, in agar comune, *di bac. del tifo, di recente isolati dalla bile di un coniglio ucciso a distanza di 81 giorni dall'inoculazione diretta di detti germi nella cistifellea.* (Vedi Esperienza 2.ª del 1.° Gruppo).

Decorso postoperatorio. — Febbre elevata nei primi due giorni, con paresi spastica del treno posteriore e diarrea profusa. Guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

L'animale viene ucciso il 30 Giugno 1920, col cloroformio.

Reperto d'autopsia. — Identico a quello descritto nella esperienza 1.ª Il dotto cistico non presenta alcuna alterazione macroscopicamente apprezzabile.

Reperto colturale della bile — negativo.

Esperienza 4.ª — Cane del peso di circa Kgr. sei. *Giorni 130.*

Operazione. — 18 Marzo 1920. — Aspirazione dalla cistifellea, discretamente distesa, di cm³ 3 di bile di colore verde chiaro, fluida, limpida. — Pinzamento energico in più punti, per mezzo di una pinza di Péan, del fondo e del corpo della cistifellea e del dotto cistico, senza introduzione di corpi estranei.

Colture della bile estratta — sterili.

21 Marzo 1920. — Iniezione endovenosa (nella vena safena D.ª) di cm³ 3 della stessa sospensione bacterica usata per la precedente esperienza.

Decorso postoperatorio. — Come nella esperienza precedente, ma con fenomeni assai più accentuati.

L'animale viene sacrificato il 25 Luglio 1920, mediante salasso alla carotide.

Reperto d'autopsia. — Scarse aderenze epato-diaframmatiche e pericolecistiche. La cistifellea non presenta alterazioni macroscopicamente apprezzabili, ad eccezione di qualche rara emorragia puntiforme, sotto mucosa, e di due piccole aeree cicatriziali della mucosa in corrispondenza del fondo, con tutta probabilità corrispondenti ai punti sottoposti al pinzamento. — Nella cavità cistica, discreta quantità di bile di colore verde chiaro, limpida, filante.

Reperto colturale della bile. — Bacillo del tifo in coltura pura.

Le lesioni constatate a carico della cistifellea, in questo gruppo di esperienze, sono assai poco accentuate e per lo più consistenti in una parziale scomparsa dell'epitelio della mucosa, limitata a brevi tratti, ed in una scarsissima infiltrazione, diffusa od a piccoli focolai, di piccole cellule rotonde (linfociti) nella sottomucosa, e qua e là lungo i setti interfascicolari della muscolare, raramente attorno ai vasi della fibrosa.

Nella fibrosa e nella sottosierosa, venne, in alcune sezioni, osservato un sensibile ispessimento dei fasci connettivi e specialmente del reticolo che costituisce l'impalcatura degli accumuli adiposi.

Esperienze sui conigli.

1.° Gruppo.

Esperienza 1.ª — Coniglio del peso di gr. 2750. — *Giorni 189.*

Operazione. — 10 Dicembre 1919. — Incisione laparotomica, curvilinea, parallela all'arco costale destro. — Aspirazione, dalla cistifellea afflosciata, di cm³ 1 di bile, di colore giallo chiaro, fluida, limpida. — Introduzione nella cavità

cistica di una piccola ansa di filo di seta: pinzamento energico del dotto cistico nel suo tratto medio. Iniezione endocistica di cm³ 1 di una sospensione, in soluzione fisiologica (una ansata di patina in cm³ 8 di soluzione), di una vecchia coltura di *bacilli del tifo* in agar comune.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

Decorso postoperatorio. — L'animale, nei primi cinque giorni dall'operazione, si presenta sofferente, con febbre e perdita di peso (circa gr. quattrocento); guarigione per prima intenzione dell'incisione laparotomica.

L'animale viene sacrificato il 26 Giugno 1920.

Reperto d'autopsia. — Aderenze epato-diaframmatiche e pericolecistiche molto fitte; la cistifellea, piccola, retratta, a pareti molto ispessite, dure, è nascosta fra due lobi contigui del fegato, fra loro saldati da tenacissime aderenze connettivali, tanto che ne riesce difficile la ricerca. — Il dotto cistico presenta pareti molto ispessite, resistenti; il suo lume è pervio, ma sensibilmente ristretto.

Nella cavità cistica, scarsissima quantità di bile di colore verde oscuro, filante, torbida, contenente in sospensione numerosi granuli pigmentari, alcuni dei quali aderenti al filo di seta introdotto all'atto dell'operazione. I grumi pigmentari, all'analisi chimica, danno come positiva la sola reazione dei pigmenti biliari.

Reperto colturale della bile — bacillo del tifo in coltura pura, non agglutinabile.

Esperienza 2.ª — Coniglio del peso di gr. 3000. *Giorni 81.*

Operazione. — 20 Dicembre 1819. — L'operazione viene eseguita colla medesima tecnica esposta nella esperienza precedente: l'iniezione endocistica colla stessa sospensione di *bacilli del tifo*. La bile, estratta dalla cistifellea molto distesa, è di color giallo chiaro, fluida, limpida.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

Decorso postoperatorio. — Come nell'esperienza precedente. — Guarigione per prima intenzione della incisione laparotomica.

L'animale muore spontaneamente in preda a cachessia progressiva, per scabbia, il 10 Marzo 1920.

Reperto d'autopsia. — Fitte aderenze epato-diaframmatiche e pericolecistite. — La cistifellea appare molto piccola, retratta, con pareti dure, molto ispessite; contiene scarsissima quantità di bile densa, torbida, di colore verde oscuro, nella quale si notano numerosi granuli, pure di colore verde oscuro, del volume di un grano di miglio, molli, amorfi, parte in sospensione nella bile, in parte aderenti al filo di seta od alla superficie mucosa in corrispondenza del fondo; presentano gli stessi caratteri già descritti pei grumi pigmentari constatati nelle esperienze precedenti. — Dotto cistico pervio, con pareti ispessite, dure, resistenti,

Reperto colturale della bile — bacillo del tifo in coltura pura, non agglutinabile.

Esperienza 3.ª — Coniglio del peso di gr. 2800.

Operazione. — 20 Dicembre 1919. — Introduzione nella cavità cistica dell'ansa di filo di seta ed iniezione di cm³ 1 della stessa sospensione di *bacilli del tifo* usata nelle esperienze precedenti; pinzamento del dotto cistico; la bile estratta dalla cistifellea è di colore verde chiaro, fluida, limpida.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

Decorso postoperatorio. — L'animale muore 18 h. dopo l'operazione, *per setticemia.*

Esperienza 4.ª — Coniglio del peso di gr. 3000. *Giorni 45.*

Operazione. — 21 Dicembre 1919. — L'operazione viene condotta colla stessa tecnica descritta nelle precedenti esperienze e l'iniezione endocistica praticata colla solita sospensione di *bacilli del tifo*, nella quantità di cm³ 1.50. — La bile estratta dalla cistifellea è di colore giallo chiaro, fluida, limpida.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

Decorso postoperatorio. — Lieve rialzo termico nei primi quattro giorni, con sensibile diminuzione di peso. Guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

L'animale muore in preda a cachessia progressiva, per coccidiosi diffusa, il 4 Febbraio 1920.

Reperto d'autopsia. — Cistifellea piccola, retratta, a pareti ispessite, dure, avvolta da fitte aderenze. — Contiene scarsa quantità di bile densa, torbida, oscura, coi soliti granuli pigmentari in sospensione. Il filo di seta è avviluppato da una concrezione molle, pastosa, amorfa, fusiforme, della lunghezza di mm. 5 e del diametro di mm. 3, di colore verde oscuro. All'analisi chimica dà come positiva la sola reazione dei pigmenti biliari.

Reperto colturale della bile — negativo.

Esperienza 5.ª — Coniglio del peso di gr. 2350. *Giorni 29.*

Operazione. — 28 Dicembre 1919. — Tecnica identica a quella delle esperienze precedenti. Nella cavità della cistifellea viene iniettato un centimetro cubico di una sospensione, in soluzione fisiologica (una ansata di patina in cm³ 8 di soluzione), di una vecchia coltura di bacilli del *paratifo A* in agar comune. La bile prelevata dalla cistifellea, nella quantità di cm³ 1.50, è di colore verde chiaro, filante, limpida.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

Decorso postoperatorio. — Febbre elevata, con paresi del treno posteriore nei primi quattro giorni ed edema cutaneo, d'alto grado, diffuso a tutta la regione addominale. Anche nei giorni successivi, malgrado la scomparsa dei fenomeni ricordati, l'animale si presenta sofferente e muore in preda a cachessia progressiva il 26 Gennaio 1920.

Reperto d'autopsia. — Coccidiosi diffusa; aderenze fitte e diffuse epatodiaframmatiche. — Cistifellea piccola, afflosciata, con pareti sensibilmente ispessite, nascosta fra due lobi contigui del fegato, fra loro fissati da aderenze; contiene scarsa quantità di bile di colore verde chiaro, filante, limpida, nella quale si rinviene immerso il filo di seta introdotto. — Dotto cistico pervio, a pareti molto ispessite, dure, resistenti, avviluppate da fitte aderenze.

Reperto colturale della bile — Paratifo A in coltura pura.

Esperienza 6.ª — Coniglio del peso di gr. 2500. *Giorni 91.*

Operazione. — 28 Dicembre 1919. — L'operazione viene eseguita come nelle esperienze precedenti e l'iniezione endocistica colla medesima sospensione bacillare di bacilli del *paratifo A*. La bile, aspirata nella quantità di cm³ 1 dalla cistifellea, è di colore verde chiaro, limpida, fluida.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

L'animale viene ucciso il 28 Marzo 1920 perchè già in preda a cachessia, per scabbia.

Reperto d'autopsia. — Identico a quello della esperienza precedente. L'esame colturale della bile non venne praticato, perchè, durante l'isolamento della cisti-

fellea dalle fitte aderenze che la ricoprivano, si produsse una larga lacerazione della sua parete, con fuoriuscita e disseminazione del liquido in essa contenuto, in un campo non sterile.

Esperienza 7.ª — Coniglio del peso di gr. 2700. *Giorni 43.*

Operazione. — 5 Gennaio 1920. — Pinzamento del dotto cistico; introduzione di un filo di seta ed iniezione nella cavità cistica di cm³ 1 di una sospensione in soluzione fisiologica (una ansata di patina in cm³ 8 di soluzione), di una vecchia coltura, su agar comune, di *paratifo B.* — Aspirazione dalla cistifellea di cm³ 1.50 di bile, di color giallo oro, fluida, limpida.

Decorso postoperatorio. — Lievi elevazioni termiche nei primi tre giorni; guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica. Muore il 17 Febbraio per pleurite fibrinoso-purulenta bilaterale.

Reperto d'autopsia. — Cistifellea piccola, afflosciata, con pareti ispessite, avvolta da fitte aderenze. Nella sua cavità, scarsa quantità di bile oscura, densa, torbida, contenente in sospensione dei granuli di pigmento, cogli stessi caratteri di quelli già riscontrati nelle esperienze precedenti. Il filo di seta, come nell'esperienza 4.ª, forma l'asse longitudinale di una concrezione molle, di colore nerastro, pastosa, amorfa, spappolabile, del volume di un piccolo chicco di mais.

Reperto colturale della bile e dei granuli pigmentari — negativo.

Esperienza 8.ª — Coniglio del peso di gr. 3200. *Giorni 167.*

Operazione. — 5 Gennaio 1920. — Come nella esperienza precedente, viene iniettato nella cavità della cistifellea un centimetro cubico di sospensione, in soluzione fisiologica, di una coltura di bacilli del *paratifo B*, previa introduzione di un'ansa di filo di seta e pinzamento del cistico. — Aspirazione dalla cistifellea di cm³ 1.50 di bile fluida, limpida, di colore verde chiaro.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

Decorso postoperatorio. — Febbre nei primi 5 giorni, con notevole diminuzione di peso; rapida scomparsa dei detti fenomeni e guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

L'animale viene ucciso il 20 Giugno 1920.

Reperto d'autopsia. — La cistifellea, avviluppata da fitte aderenze, con pareti notevolmente ispessite, dure e resistenti, contiene nella sua cavità scarsa quantità di bile, di colore verde oscuro, filante, torbida, con minutissimi granuli di pigmento in sospensione. — Dotto cistico pervio, con pareti rigide, ispessite, avviluppato da aderenze connettivali.

Reperto colturale della bile — paratifo B in coltura pura.

Esperienza 9.ª — Coniglio del peso di gr. 2300.

Operazione. — 5 Gennaio 1920. — Come nell'esperienza precedente.

L'animale muore 26 h. circa dopo l'intervento operativo, per setticemia.

Anche in questo gruppo di esperienze, l'*esame istologico* della cistifellea ha costantemente dimostrato lesioni, più o meno accentuate, delle sue pareti, del tutto simili a quelle già descritte nelle analoghe esperienze praticate sui cani, dalle quali differiscono soltanto per un carattere di maggiore intensità. Prevalgono, specialmente

negli stadi di esperienza più recenti, le forme di colecistite ulcero-flemmonosa, con larghe e profonde ulcerazioni, interessanti in alcuni punti la parete cistica, quasi a tutto spessore, e con una abbondante infiltrazione leucocitaria anche nella fibrosa e nella sottosierosa.

Negli stadi di esperienza più avanzati, si osservono processi di riparazione delle ulcerazioni, in parte colmate da un giovane tessuto connettivo, riccamente infiltrato di leucociti, ed uno spiccato ispessimento della fibrosa e della sottosierosa; particolarmente estese si osservano le distruzioni della muscolare, per larghi tratti sostituita da tessuto di granulazione. In nessun caso vennero osservati processi di riparazione allo stadio di retrazione cicatriziale.

2.° Gruppo.

Esperienza 1.ª — Coniglio del peso di gr. 2850. *Giorni 98.*

Operazione. — 14 Marzo 1920. — Laparotomia, con introduzione nella cavità cistica di un'ansa di filo di seta e pinzamento del dotto cistico e del fondo della cistifellea. — Aspirazione dalla cistifellea di cm³ 1.50 di bile di color verde chiaro, fluida limpida.

18 Marzo 1920. — Iniezione, nella vena marginale dell'orecchio, di cm³ 1.50 di una sospensione, in soluzione fisiologica (una ansata di patina in cm³ 8 di soluzione), di una coltura in agar comune di *bacilli del tifo, isolati dalla bile di un coniglio, ucciso 81 giorni dopo l'iniezione diretta di detti germi nella cistifellea* (vedi esperienza 2.ª del 1.° gruppo).

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

Decorso postoperatorio. — Febbre elevata nei primi tre giorni dopo l'iniezione, con paresi del treno posteriore. Guarigione di prima intenzione della ferita laparotomica. L'animale viene ucciso il 20 Giugno 1920.

Reperto d'autopsia. — Aderenze scarse pericolecistiche ed epato-diaframmatiche; cistifellea discretamente distesa, con superficie esterna liscia, lucente, e pareti sottili; mucosa pallida, con scarse suffusioni emorragiche, puntiformi, sottomucose, nella porzione del fondo. Contiene nella sua cavità il filo di seta introdotto e discreta quantità di bile di colore verde chiaro, fluida, limpida. Cistico pervio, senza alterazioni apprezzabili.

Reperto colturale della bile — bacillo del tifo in coltura pura.

Esperienza 2.ª — Coniglio del peso di gr. 2350. *Giorni 123.*

Operazione. — 14 Marzo 1920. — Pinzamento semplice e ripetuto del fondo, del corpo della cistifellea e del dotto cistico, senza introduzione in cavità di corpi estranei (Tecnica del Cushing). — La bile aspirata dalla vescichetta, nella quantità di cm³ 1, è di colore verde chiaro, filante, limpida.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

18 Marzo 1920. — Iniezione, nella vena marginale dell'orecchio, di cm³ 1.50 della stessa sospensione bacillare usata nell'esperienza precedente.

Decorso preparatorio. — Come nell'esperienza N. 1. — Guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

L'animale viene sacrificato il 15 Luglio 1920.

Reperto d'autopsia. — Cistifellea di aspetto normale, fissata da scarse e tenui aderenze all'epiploon ed al duodeno. — Nella sua cavità, discreta quan-

tità di bile di colore verde oscuro, filante, leggermente torbida. Il cistico pervio, presenta un ispessimento notevole delle sue pareti, a guisa di manicotto, là dove si continua colla porzione del collo della cistifellea.

Reperto colturale della bile — bacillo del tifo in coltura pura.

Esperienza 3.ª — Coniglio del peso di gr. 2550. *Giorni 41.*

Operazione. — 15 Marzo 1920. — Laparotomia ed introduzione nella cavità della cistifellea di un'ansa di filo di seta; pinzamento del dotto cistico. La bile estratta dalla vescichetta, è di colore giallo oro, limpida, fluida.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

20 Marzo 1920. — Iniezione, nella vena marginale dell'orecchio, di cm^3 1.50 di una sospensione, in soluzione fisiologica (due ansate di patina in cm^3 10 di soluzione), di una coltura di *bacterium coli, ottenuta dalla bile prelevata dalla cistifellea di una ammalata operata di colecistectomia per colecistite calcolosa.*

Decorso postoperatorio. — Lieve febbre nelle prime 48 ore. Guarigione per prima intenzione della ferita laparotomica.

L'animale viene sacrificato il 25 Aprile 1920.

Reperto d'autopsia. — Nessuna alterazione macroscopicamente rilevabile a carico della cistifellea, ad eccezione di scarse e tenui aderenze che la connettono all'epiploon ed al peritoneo parietale. Nella sua cavità, discreta quantità di bile di colore verde chiaro, fluida, limpida. — Dotto cistico pervio, di aspetto normale.

Reperto colturale della bile — negativo.

Esperienza 4.ª — Coniglio del peso di gr. 2450. *Giorni 61.*

Operazione. — 15 Maggio 1920. — Pinzamento semplice, ripetuto, del corpo e del fondo della cistifellea e del dotto cistico, senza introduzione di corpi estranei nella cavità cistica.

Colture della bile estratta dalla cistifellea — sterili.

20 Marzo 1920. — Iniezione, nella vena marginale dell'orecchio, di cm^3 1.50 della medesima sospensione bacillare usata nella esperienza precedente.

Decorso postoperatorio. — Come nella esperienza precedente.

L'animale viene sacrificato il 15 Luglio 1920.

Reperto d'autopsia. — Cistifellea senza alterazioni macroscopicamente apprezzabili; contiene, nella sua cavità, discreta quantità di bile di colore verde chiaro, fluida, limpida.

Reperto colturale della bile — negativo.

Come nelle analoghe esperienze praticate sui cani, le alterazioni riscontrate a carico della cistifellea furono assai lievi, appena rappresentate da una scarsissima infiltrazione parvicellulare, variamente distribuita nella sottomucosa e nella muscolare, o sotto forma di scarsi e piccoli focolai perivasali, nella fibrosa. La osservata scomparsa dell'epitelio di rivestimento, limitata a brevi tratti, data la lievissima entità delle lesioni a carico della mucosa, è senza dubbio da riferirsi agli inevitabili traumi subìti alla cistifellea durante la sua dissezione.

***

I risultati delle mie esperienze non sono evidentemente concordi con quelli degli sperimentatori precedenti, in quanto, colla loro negatività, tendono a dimostrare, se non l'impossibilità, la grande difficoltà di riprodurre sperimentalmente dei veri calcoli negli animali. Non ritengo infatti di dover considerare come un calcolo la concrezione ottenuta nell'esperienza 3ª del primo gruppo, relativa alla riproduzione asettica della calcolosi nei cani, formata da un ammasso di materia amorfa, costituita da muco, da tracce di pigmenti biliari e da una sostanza, che chimicamente non mi è stato possibile definire, con ogni probabilità da ritenersi come il residuo di una raccolta ematica, formatasi in seguito ad una emorragia intracistica, avvenuta durante l'operazione e che per la legatura del dotto cistico non ha potuto eliminarsi.

Così pure non possono considerarsi come calcoli biliari, sia i granuli amorfi, molli, di colore verde oscuro, nè le concrezioni più voluminose che si sono formate attorno ai fili di seta, osservate nelle esperienze eseguite nei cani (Vedi esperienze 2ª, 3ª, ecc.) e nei conigli (Esperienze 1ª, 2ª, 4ª, 7ª, 8ª) con iniezioni endocistiche di sospensioni bacillari di *bact. coli*, di *paratifo A* e *B* e di *bacilli del tifo*, concrezioni che del calcolo biliare non presentano alcun carattere, nè morfologico, nè fisico, nè chimico. I granuli costituiti da muco e da pigmenti, non differiscono per nulla dalla comune poltiglia biliare che in patologia umana, con tanta frequenza, si riscontra nelle forme di angiocolecistite, e le concrezioni più voluminose osservate attorno ai fili di seta, non rappresentano che l'effetto di un semplice addensamento di masse pigmentarie amorfe, precipitate dalla bile, attorno ad un corpo estraneo, senza offrire alcuno dei caratteri propri ai cosidetti calcoli " *da recidiva da filo* „, che si osservano in patologia umana, od a quelli che si ordiscono attorno a corpi estranei; infatti questi presentano sempre una spiccata costituzione cristallina raggiata od a strati e generalmente risultano costituiti da più elementi e cioè da colesterina, pigmenti biliari e sali di calcio.

Quali sono le cause dell'esito negativo delle mie esperienze, di fronte ai brillanti risultati positivi, comunicati dagli sperimentatori che mi hanno preceduto? Vanno esse ricercate nella poca obbiettività, o meglio nel troppo entusiamo di quest'ultimi nell'interpretare i reperti delle loro indagini, oppure nella tecnica difettosa seguita nelle mie esperienze, o non piuttosto nel fatto, che realmente siamo ancora nella impossibilità di poter realizzare sperimentalmente le condizioni che presiedono alla formazione di un calcolo biliare?

Una risposta categorica non è facile, nè mi sembra per ora possibile, per quanto la ritenga implicita nell'ultima domanda.

Nelle due serie di esperienze eseguite sui cani e sui conigli, coll'introduzione di corpi estranei e coll'iniezione di sospensioni bacillari diverse nella cavità della cistifellea, due delle principali condizioni, sulle quali si fonda la teoria della genesi esclusivamente infettiva dei calcoli, sono state, senza alcun dubbio, realizzate e cioè la presenza e la lunga permanenza, dei germi iniettati, nella bile e lo stato d'infiammazione della cistifellea, oltre ad una terza condizione accessoria e generalmente ritenuta favorevole, costituita dalla presenza di un corpo estraneo. Gli esami istologici e le colture della bile hanno infatti costantemente dimostrato, da una parte, lesioni infiammatorie, più o meno gravi, della vescichetta biliare, e dall'altra, e con grande frequenza (in 10 esperienze sopra 16), la presenza del germe iniettato, anche dopo sei mesi dall'operazione.

Non altrettanto posso dire nei riguardi del *fattore stasi*, la cui realizzazione non mi è stato possibile di poter constatare colla stessa obbiettività, per quanto la costante presenza di fitte e tenaci aderenze pericolecistiche e nella regione subepatica, e la constatazione, in alcuni casi, di una sensibile stenosi del dotto cistico (Esperienza 2ª e 5ª del 2° gruppo, nei cani, e 2ª, 5ª ed 8ª nel 1° gruppo, nei conigli) prodotta da un notevole ispessimento cicatriziale, a manicotto, delle pareti, permettono di supporre, che realmente la circolazione della bile, nella cistifellea di alcuni degli animali operati, dovesse essere parzialmente ostacolata o per lo meno sensibilmente disturbata.

Nei tentativi di produzione sperimentale dei calcoli mediante l'infezione ematogena della cistifellea, eseguiti secondo la tecnica del Cushing e del Klinkert, l'unico risultato positivo da me ottenuto fu quello di rendere gli animali inoculati, in tre casi sopra otto, portatori di bacilli del tifo per un periodo abbastanza lungo dall'iniezione, fin oltre i 130 giorni. Riguardo alle lesioni riscontrate a carico della cistifellea, data la loro lieve entità, non credo possibile asserire, con assoluta certezza, se debbano essere attribuite ad una lieve infezione portata durante l'atto operativo, piuttosto che all'azione dei germi iniettati, malgrado quest'ultima causa possa ritenersi come la più probabile. Qualunque sia la loro origine, le alterazioni di carattere infiammatorio osservate, benchè minime, stanno a dimostrare, che almeno in tre casi, alla presenza dei germi nella bile, era associato uno stato infiammatorio, sia pure lieve, della cistifellea. Riguardo alla stasi, ripeto quanto ho già detto più sopra: le aderenze che avviluppavano la cistifellea ed in qualche caso l'ispessimento cicatriziale del cistico, con sensibile diminuzione del lume, è presumibile debbano avere costituito delle condizioni sufficienti a disturbare la libera circolazione biliare.

Al conseguimento di un risultato positivo, sono quindi mancati, nelle mie esperienze, altri coefficienti diversi dall'infezione, dal processo infiammatorio e dalla stasi, coefficienti, con tutta probabilità, d'indole generale, biochimica, forse anche essenziali, dipendenti da particolari modificazioni del ricambio, che, come vedremo più avanti, gli studi più recenti hanno notevolmente chiarito, senza però riuscire a definirli con quella esattezza sufficiente per permetterne la riproduzione sperimentale.

I risultati da me ottenuti possono pertanto riassumersi nelle seguenti conclusioni:

1.° La legatura semplice del cistico e l'introduzione di corpi asettici diversi nella cavità della cistifellea di cani e di conigli, non sono condizioni sufficienti alla produzione di calcoli biliari.

2.° Coll'iniezione diretta nella cistifellea di germi patogeni virulenti (*bacilli del tifo*, *del paratifo A* e *B* e di *bact. coli*), associati all'introduzione di un corpo estraneo ed a condizioni meccaniche che disturbano la circolazione biliare, si determinano processi infiammatori acuti e cronici della cistifellea, spesso con precipitazione di masse amorfe di pigmenti biliari, sia in sospensione nella bile, che aderenti alla superficie mucosa od addensati al corpo estraneo introdotto; i germi iniettati possono mantenersi a lungo vitali e coltivabili, anche per un periodo superiore ai sei mesi.

3.° Coll'iniezione endovenosa di *bacilli del tifo* e di *bact. coli*, combinata all'introduzione di corpi estranei nella cavità della vescichetta biliare od a lesioni di natura traumatica delle sue pareti si ottiene bensì la localizzazione nella cistifellea dei germi iniettati e la loro permanenza per un periodo superiore ai quattro mesi, ma non la formazione di calcoli, malgrado l'esistenza, sia pure temporanea, di alterazioni di carattere infiammatorio, dimostrate dall'esame istologico.

* * *

Prima di esaurire l'argomento, credo opportuno ancora ricordare i cosidetti calcoli recidivanti, che si formano attorno ai fili di seta, o di catgut usati per suture o legature negli interventi sulle vie biliari, od a fili di garza accidentalmente rimasti nella cistifellea o nel coledoco (Kehr, Ritter, V. Hansemann, Homans, Drummond ecc.). È noto pure un caso riportato dall'Enderlen, di concrezioni, a tipo calcoloso, costituite da pigmenti biliari, calce e colesterina, osservate, come reperto d'autopsia, attorno al filo di sutura in seta di una gastroenterostomia, eseguita dal Courvoisier in una donna affetta da carcinoma del piloro e già antecedentemente operata, per ben due volte, per calcolosi epatica.

Sono questi dei fatti desunti dall'osservazione clinica che hanno realmente il valore di esperienze, in quanto dimostrano, che dei corpi estranei possono costituire il centro di formazione di calcoli biliari, sia perchè le formazioni calcolose osservate, presentano, nei riguardi delle loro genesi, della loro struttura morfologica e composizione chimica, una certa analogia con quelli ottenuti sperimentalmente negli animali. Infatti, i calcoli da recidiva descritti, siano essi aderenti ad una sutura o ad un capo di essa liberamente pendente nella cavità detla cistifellea, oppure liberi e racchiudenti nella loro parte centrale un piccolo laccio di seta, od un filo disposto lungo il loro asse maggiore, sono, nella maggior parte dei casi, delle incrostazioni di bilirubinato di calcio, o concrezioni molli, friabili, di forma molto irregolare e più raramente dei veri calcoli a struttura stratificata, composti in prevalenza di pigmenti biliari e di sali di calcio con scarsa quantità di colesterina; essi sono identificabili insomma ai comuni calcoli calcareo pigmentari e più raramente a calcoli misti stratificati; in nessun caso, almeno da quanto risulta dalle osservazioni pubblicate, venne osservato un calcolo di colesterina raggiato od un calcolo di combinazione.

Quali sono le conclusioni, che sulla guida di una critica obbiettiva si possono dedurre dai risultati di tutti questi tentativi di calcolosi sperimentale? A parer mio modeste e ben lungi dall'avere un valore assoluto nei riguardi della patogenesi della litiasi biliare umana.

Innanzi tutto, in nessuna delle esperienze conosciute, ritengo sia stato possibile realmente creare le condizioni che in natura presiedono al processo litogeno, sia perchè non ci sono ancora note, malgrado tutti gli studi fatti, con quell'esattezza che sarebbe necessaria per poterle riprodurre, sia per le difficoltà che si incontrano, alle quali ho già accennato a proposito dei metodi usati per determinare la stasi biliare, nella realizzazione di quelle che si suppongono necessarie. Oltre a ciò, malgrado l'incertezza, o per lo meno la poca chiarezza dei reperti sperimentali comunicati, risulta con una certa evidenza, che nella quasi totalità dei casi si sono ottenute incrostazioni di corpi estranei o concrezioni libere costituite da muco e pigmenti o da bilirulinato di calcio, molto raramente contenenti colesterina; in nessun caso è stato possibile riprodurre dei calcoli, che per la loro struttura e composizione possono essere identificati, in modo assoluto, con quelli che si osservano nella patologia umana ed in special modo con quelli di colesterina pura o di combinazione.

Con ogni probabilità, ciò dipende dal fatto, che nel campo sperimentale, non solo, come ho già detto, non si possono realizzare le condizioni locali, ma specialmente quelle d'indole generale,

che nell'uomo debbono certamente concorrere al processo litogeno, condizioni d'altra parte che evidentemente devono variare per ogni specie di animali. Infatti, se il meccanismo della precipitazione degli elementi costituenti i calcoli, sia nella bile naturale, che nei miscugli artificiali, sono, come vedremo più innanzi, in parte note, molto oscure rimangono tuttora quelle condizioni biochimiche del ricambio generale, che attraverso a modificazioni della crasi biliare, costituiscono, con tutta verosimiglianza, uno dei fattori più importanti, forse l'essenziale, nella genesi dei calcoli ed in particolar modo di quelli di colesterina.

Per poter quindi ottenere dei risultati realmente positivi nel campo sperimentale, bisognerebbe innanzi tutto riuscire a modificare anche lo stato fisiologico o, per meglio dire, biochimico, dell'animale sul quale si esperimenta, ciò che in base ai risulati di studi recenti sui rapporti fra ipercolesterinemia e calcolosi è stato tentato, con risultati negativi, dal Flandin, aumentando artificialmente il tasso della colesterina nel sangue e col determinare contemporaneamente una stasi nella cistifellea.

In ultima analisi, dal complesso delle esperienze *in vivo*, risulta assodato un solo dato di fatto positivo, che cioè l'infezione, più o meno attenuata, sia essa locale che generale, può essere considerata uno dei fattori importanti nella genesi di una data specie di calcoli, misti o calcareo pigmentari, specialmente quando ad essa si combina l'azione della stasi o di un trauma esercitato sulla cistifellea o la presenza di un corpo estraneo nella sua cavità. Ho considerato l'infezione come un fattore possibile e non assoluto, in quanto, come lo dimostra il gran numero delle esperienze negative, di gran lunga superiore alle positive, il rapporto di causa ed effetto fra infezione e calcolosi è ben lungi dall'essere costante, fatto del resto che si verifica anche nel campo della clinica, nel quale sono di comune osservazione i casi d'infezione delle vie biliari, verosimilmente combinate con una stasi di grado più o meno accentuato, che decorrono senza la formazione di calcoli.

e) La riproduzione sperimentale dei calcoli " in vitro ,,.

Studio dell' azione esercitata dai microrganismi sulla precipitabilità degli elementi costituenti i calcoli e della colesterina in particolare. - Determinismo chimico-fisico.

L'importanza che può assumere l'infezione nella patogenesi della calcolosi, risulta provata e notevolmente dilucidata da una serie di esperienze *in vitro*, relative allo studio delle modificazioni portate

dai microrganismi nella composizione chimica della bile e dell'azione da essi esercitata sulla precipitabilità dei suoi elementi componenti.

Assai prima del Gérard (1905), al quale, a torto, si attribuiscono generalmente le prime indagini sull'argomento, la precipitazione della colesterina dalla bile, per opera del *bact. coli* e del *bac. del tifo*, era già stata constatata da altri sperimentatori e specialmente dal Mignot e dall'Italia, i quali, procedendo all'attenuazione dei diversi germi, di cui si servirono per la riproduzione sperimentale dei calcoli, colla loro coltivazione in miscugli di bile bovina, filtrata, sterilizzata ed addizionata a brodo od in bile pura, avevano potuto osservare, dopo circa un mese di termostato, il formarsi di un precipitato pulverulento al fondo delle provette insemenzate, costituito in parte da tipici cristalli di colesterina. L' Italia, proseguendo in queste indagini, potè constatare, che la formazione di un precipitato contenente colesterina avveniva soltanto nelle provette di bile insemenzate col *bact. coli* e col *bac. del tifo,* contemporaneamente alla mutazione della reazione del mezzo di coltura da alcalina in acida, nel mentre, nelle provette inficiate collo *stafilococco aureo*, collo *strettococco piogeno* e col *bac. subtilis,* mantenendosi sempre alcalina la reazione, il precipitato che si formava era molto scarso ed esclusivamente costituito da carbonato e fosfato di calcio. Coll'aggiunta del *bact. coli* alle colture in bile di stafilococco e strettococco, non solo il sedimento aumentava rapidamente, per una maggior precipitazione di pigmenti biliari e di carbonato di calcio, ma dopo un certo periodo di tempo, in seguito all'acidificarsi del mezzo, vi si potevano constatare dei cristalli di colesterina. Gli stessi fenomeni ebbe ad osservare mescolando bile bovina, sempre filtrata e sterilizzata, con colture di *tifo* e di *coli,* a reazione acida ed uccise col calore.

Basandosi su questi risultati, l'Italia credette di poter mettere in rapporto la precipitazione della colesterina coll'acidificazione del terreno di coltura, e di poter attribuire, alle diverse specie dei germi esperimentati, una azione specifica nella produzione delle singole specie di calcoli, nei riguardi della loro costituzione chimica. Concluse pertanto: 1° che i germi capaci di acidificare la bile, come il *bact. coli* ed il *bac. del tifo*, sono da considerarsi come i germi specifici del calcolo di colesterina; 2° che lo *strettococco piogeno* e lo *stafilococco aureo*, soltanto raramente possono essere la causa della formazione di calcoli e tutto al più di calcoli esclusivamente costituiti da sali di calcio; 3° che il *bact. coli* associato allo *stafilococco aureo* od allo *strettococco piogeno,* può determinare la formazione di calcoli misti. In materia di litiasi, non si poteva essere più schematici e più semplicisti.

Il Gérard, come ho già detto, non iniziò, ma riprese lo studio dell'argomento sopra una più larga base sperimentale, non solo nell'intento di ottenere dei calcoli *in vitro*, ma collo scopo precipuo di precisare il determinismo della precipitazione della colesterina per opera dei batteri. A tale scopo si servì di soluzioni artificiali sterilizzate e filtrate di sali biliari alcalini e di colesterina, nelle stesse proporzioni, nelle quali, secondo Hammarsten, si trovano nella bile raccolta dalla cistifellea umana; inficiando dette soluzioni, previa aggiunta del 0,5% di cloruro di sodio e del 0,2% di fosfato di sodio, col *bact. coli* e col *bac. del tifo*, potè constatare, dopo circa tre giorni, la precipitazione di cristalli microscopici di colesterina, che non avveniva nei tubi sterili di controllo.

Successivamente il Kramer, coltivando il *bact. coli*, il *bac. del tifo* e lo *stafilococco aureo* in miscugli di bile umana e di brodo-peptone comune, alcalinizzato, ripetutamente filtrati fino ad ottenere un liquido perfettamente trasparente, confermava le osservazioni di Italia e di Gérard; nel mentre nelle provette insemenzate collo *stafilococco*, non si verificava modificazione alcuna, in quelle inficiate col *bact. coli* e col bacillo di *Eberth*, si manifestava, dopo alcuni giorni, un precipitato fioccoso, che andava lentamente addensandosi al fondo della provetta, fino a costituire, in capo a sei mesi, una specie di calcolo molle, composto di fosfato amorfo di calcio, fosfato di magnesia e carbonato di calcio, pigmenti biliari e qualche raro cristallo di colesterina; aumentando artificialmente la quantità di colesterina nella bile, più abbondanti apparivano i suoi cristalli nel precipitato.

Le esperienze più numerose sull'argomento si devono al Bacmeister, il quale, seguendo la stessa tecnica del Kramer e sperimentando con varie specie di germi (*bac. del tifo, bact. coli, stafilococco aureo, sarcina flava, piocianeo* e *proteo*) concluse con risultati conformi a quelli dei precedenti autori, in quanto ottenne precipitati, più o meno abbondanti, costantemente e quasi esclusivamente nella bile insemenzata col *bact. coli* e col *bac. del tifo*; è interessante il fatto, che in un tubo insemenzato con un *proteus* ottenne una concrezione di colesterina del diametro massimo di tre quarti di millimetro.

Meno concordi colle precedenti furono le recenti constatazioni del D'Amato, il quale, mediante inficiamento della bile coi germi menzionati, fra i quali anche il *micrococco melitense*, non ottenne, dopo due mesi e mezzo, alcuna precipitazione di colesterina dalla bile di bue, e scarso precipitato, con pochi cristalli di colesterina, nei campioni di bile umana, dopo sei mesi di permanenza nel termostato. La divergenza dei risultati ottenuti, doveva, secondo l'au-

tore, attribuirsi alla maggior durata dell'esperimento fatto colla bile umana ed alla maggior quantità di colesterina in essa contenuta in confronto della bile bovina.

Dal complesso di tutte queste esperienze, il fatto della precipitabilità della colesterina per l'azione del *bact. coli* e del *bac. del tifo* risultava indiscutibilmente confermato; restava a stabilirne, cosa assai difficile e tuttora oscura, il determinismo.

Come conclusione al suo lavoro, il Gérard sostiene, che la composizione della soluzione di bile artificiale, subisce una profonda alterazione per la scissione dei glicolati alcalini in acido colalico e glicocolla, indotta dai germi insemenzati: se tale scissione realmente avviene e per quali ragioni, se cioè per opera dei microrganismi o della reazione acida ch'essi determinano nel mezzo, e se la precipitazione della colesterina deve considerarsi come una conseguenza della scissione dei glicolati, che nella bile rappresentano i suoi solventi, o del semplice effetto dell'acidificazione, sono tutte questioni da risolvere e che forse dovranno ancora attendere per lungo tempo la loro precisa definizione.

Il Kramer, con maggior precisione, spiega i risultati delle sue ricerche coll'ammettere, che per la reazione acida della bile, indotta dai germi, il glicolato di soda si decompone e ne precipitano la bibrubina e la colesterina.

Per verificare l'asserzione del Kramer e degli autori precedenti, il Lichtwitz, acidulando delle soluzioni sterili di controllo, esattamente come quelle inficiate col bac. del tifo e col bact. coli, potè constatare, che soltanto in queste ultime avveniva la precipitazione della colesterina.

Così pure il Bacmeister, studiando l'azione precipitante degli acidi sulla colesterina, constatò, che soltanto impiegando dosi molto elevate di acido formico, la colesterina precipitava in masse amorfe, mai sotto forma di cristalli; con dosi molto deboli si manifestava un intorbidamento immediato del liquido, che, collo scuotimento, riprendeva rapidamente la sua limpidezza.

Una valida conferma alle osservazioni precedenti venne dalle ricerche del Duranton, il quale, seguendo la tecnica del Bacmeister, volle studiare l'azione di alcuni germi anaerobi (*bac. del tetano, vibrione settico, putrificus coli, perfringens, coli-bacillo* e *piocianeo*): dosando molto accuratamente l'alcalinità del mezzo di coltura, al momento e subito dopo la precipitazione avvenuta della colesterina, più o meno abbondante con tutti i germi sperimentati, ad eccezione che col *perfringens*, potè constatare, che in nessun caso la proliferazione dei batteri insemenzati rendeva acido il liquido di coltura.

Nelle provette insemenzate col *piocianeo*, nelle quali la pre-

cipitazione della colesterina era stata più abbondante, l'alcalinità del liquido di coltura era aumentato. Lo stesso autore, come già aveva fatto l'Italia, volle pure verificare, se mai fossero le tossine batteriche ad influire sulla solubilità della colesterina; sperimentando con tossine difteriche, tetaniche, tifiche e colibacillari, ottenne dei risultati assai poco concludenti.

Riconosciuta così erronea, o per lo meno assai poco attendibile, l'acidificazione della bile indotta dai microrganismi, come causa determinante la precipitazione della colesterina, le indagini furono rivolte alla studio dell'azione dei microrganismi sulle sostanze che mantengono la colesterina in soluzione nella bile.

Sulle condizioni di solubilità della colesterina nella bile, molte furono le ricerche fatte e non lievi le divergenze dei risultati e delle relative opinioni. Malgrado le discussioni sorte sul loro maggiore o minore potere solvente, pare assodato, che a tenere in soluzione la colesterina concorrono i sali biliari, i saponi ed i grassi neutri. Secondo il Thudicum, la maggiore azione solvente sarebbe da attribuirsi ai sali ed acidi biliari, secondo il Naunyn, invece, ai saponi ed ai grassi neutri, in base al fatto, che anche in seguito alla distruzione dei sali biliari ed alla loro scissione in glicocolla e taurina, da una parte, ed in acido colalico dall'altra, la solubilità della colesterina non subisce variazioni quantitative, per la presenza dei saponi e grassi neutri. Lo stesso autore aveva pure potuto constatare, che soluzioni di saponi al 0,25-2,5 per cento scioglievano la metà del loro peso in colesterina alla temperatura di 37° C. e che i grassi neutri ne scioglievano il 5 per cento, mentre il glicolato ed il taurocolato di sodio scioglievano appena la decima parte del loro peso di colesterina. Non credo opportuno intrattenermi più a lungo sulla discussione di questo complesso problema di chimica-fisiologica; mi basta soltanto di averlo brevemente ricordato, per quel tanto che ritengo sufficiente alla comprensione dei risultati delle indagini che verrò esponendo.

Dato che i sali biliari, i saponi ed i grassi neutri costituiscono i solventi della colesterina nella bile, ogniqualvolta detti elementi vengono distrutti nella bile od eliminati in minore quantità, possono venire a mancare le condizioni necessarie alla solubilità della colesterina e questa può precipitare.

La questione dell'azione esercitata dai diversi germi patogeni su dette sostanze, venne sperimentalmente studiata da Exner e Heyrowsky. In una prima serie di indagini, praticate sulla bile umana e bovina e in adatti miscugli sterili di taurocolato e glicolato di soda del commercio, sono riusciti a dimostrare, che alcuni microrganismi (il *bact. coli*, il *bac. del tifo*, il *bac. di Friedländer*, lo *strettococco piogeno*, lo *stafilococco aureo*, il *proteo*, il *piocianeo* e specialmente il *bac. del tifo*),

hanno la proprietà di distruggere, in grado sensibile, i sali biliari, e che tale distruzione può però anche verificarsi, benchè in molto minor grado, nella bile conservata a lungo sterile. Lo stesso fenomeno venne constatato con minuziose analisi praticate sulla bile infetta, eliminata da tre ammalati operati di colecistectomia con drenaggio dell'epatico; la quantità dei sali biliari in soluzione diminuiva coll'aumentare dei germi nella bile, nel mentre il fenomeno inverso coincideva colla loro graduale scomparsa.

Successivamente gli stessi autori, aggiungendo, in adatte proporzioni, della colesterina a della bile sterile ed insemenzando il miscuglio con diversi microrganismi, come nelle precedenti esperienze, constatarono, che ad una diminuzione della quantità dei sali biliari a base alcalina, rimasti in soluzione, corrispondeva realmente, da parte della bile, una diminuzione del suo potere solvente rispetto alla colesterina: nessuna variazione si verificava invece a carico dei grassi, delle lecitine, degli acidi grassi e dei saponi. Conclusero perciò, che nella bile infetta, i grassi, gli acidi grassi ed i saponi non vengono precipitati e che le variazioni della quantità di colesterina disciolta nella bile non dipendono affatto dalla quantità di detti elementi tenuta in soluzione.

L'esattezza di questi risultati, di indubbio valore nei riguardi della patogenesi della litiasi, venne recentemente confermata da analoghe ricerche del D'Amato, che molto profondamente si è occupato del problema biochimico della genesi dei calcoli. Ecco in breve riassunte le sue conclusioni: se si insemenzano nella bile di bue od in una soluzione di taurocolato e glicolato di soda, alcuni germi, come il *bac. del tifo,* il *bact. coli*, il *micrococco melitense* e lo *stafilococco aureo*, dopo alcuni giorni si può osservare una notevole diminuzione dei sali biliari in tutti i liquidi esaminati; anche nei matracci sterili di controllo si verifica una distruzione dei sali biliari, per processi autolitici, ma tale distruzione è molto meno pronunciata che nei tubi inficiati.

Concludendo, comunque agiscano i microrganismi, rimane come dato di fatto positivo, che specialmente quelli appartenenti al gruppo tifo-coli distruggono i sali biliari e possono così creare nella bile condizioni favorevoli alla precipitazione della colesterina.

Il Lichtwitz, partendo dal concetto, che la bile è una complessa soluzione di colloidi, ha tentato un esame più profondo del problema fisico-chimico della precipitazione indotta dai microrganismi sugli elementi costituenti i calcoli, studiandone cioè il determinismo in base ai criteri ed alle leggi che governano la chimica dei colloidi. Un breve riassunto del suo lavoro, molto modesto di parole, ma assai ricco di fatti fra loro intimamente connessi e che già presup-

pone nel lettore una discreta conoscenza relativa alle proprietà elettriche dei colloidi (1), non sarebbe possibile, senza venir meno a quella chiarezza e precisione di esposizione, necessarie alla trattazione di un argomento così complesso; per queste ragioni credo opportuno, dato anche l'interesse particolare che offre il suo studio, riportarlo, se non integralmente, in buona parte, tralasciando o sorvolando soltanto su quelle parti che non credo essenzialmente necessarie per la sua comprensione.

Il Lichtwitz prese le mosse, nelle sue esperienze, dall'osservazione già fatta dal Naunyn, che l'albumina d'uovo, favorisce la precipitazione della bilirubina. Già lo Steinmann aveva potuto constatare, che l'albumina d'uovo, per il suo contenuto in carbonati, è capace di promuovere, in presenza di soluzioni di sali di calcio, un precipitato di carbonato di calcio. Ora, poichè nella bile esiste l'ione Ca^{++}, come infatti lo dimostra il precipitato incoloro che immediatamente vi si produce per l'aggiunta di ossalato di ammonio, è logico ammettere una precipitazione di carbonato di *Ca* per l'aggiunta di albume d'uovo alla bile. Ma, come risulta dalle esperienze di Naunyn e da quelle del Lichtwitz stesso, coll'aggiunta dell'albumina alla bile, non solo precipita il carbonato di calcio, ma precipitano anche i pigmenti biliari, il che non può spiegarsi ammettendo che i pigmenti, vengano, nell'atto della precipitazione, trascinati meccanicamente, per il fatto che i precipitati ottenuti dalla bile coll'ossalato, sono perfettamente incolori, mentre quelli che si ottengono coll'albumina sono colorati dai pigmenti; perciò, la precipitazione che si verifica per l'intervento di soluzioni di albumina, deve considerarsi come una precipitazione di colloidi.

---

(1) I granuli di una soluzione colloidale, come quelli di una sospensione vera, possiedono una carica elettrica, dimostrata dal fatto, che, per effetto della corrente elettrica, vengono trasportati ora al polo positivo, ora al negativo; se infatti si pone una soluzione colloidale in un tubo ad U, le cui due estremità vengono messe in rapporto con due elettrodi di platino e vi si fa passare una corrente, si vede apparire, attorno ad uno degli elettrodi, una zona chiara, che aumenta poco a poco, mentre il colloide si concentra visibilmente attorno all'altro. In base a questo fenomeno si possono quindi distinguere dei *colloidi anodici* ossia a carica negativa, che vengono trasportati dalla corrente all'anodo e *colloidi catodici*, ossia a carica positiva, che vengono trasportati al catodo. Alla loro carica elettrica è dovuta la loro precipitazione in presenza di elettroliti. Piccole quantità di sali, aggiunte ad una soluzione di *colloidi idrofobi*, determinano la separazione del colloide, che precipita in forma di fiocchi (flocculazione). Tale precipitazione è determinata dagli ioni originati dalla dissociazione elettrolitica del sale aggiunto, e più precisamente i *colloidi positivi o catodici* vengono precipitati *dagli ioni negativi o anodici*, ed i *colloidi anodici o negativi, dai cationi od ioni positivi*. La natura chimica del ione, nei riguardi del fenomeno di precipitazione, è pressochè indifferente; la valenza dell'ione è quella che ha valore, in quanto un ione trivalente, vale a dire a carica elettrica tripla, ha un potere precipitante superiore ad un ione bivalente o monovalente. Pei colloidi idrofili, come le sostanze proteiche, la quantità di sale necessario per determinare la loro precipitazione è molto superiore che pei colloidi idrofobi.

Colla denominazione di *colloidi idrofili o stabili*, si intendono quei colloidi i cui granuli o particelle contengono una parte del solvente e che la trattengono quando si separano per precipitazione; *collodi idrofobi od instabili*, sono quelli che si separano dal solvente allo stato quasi completamente anidro. Alla prima categoria appartengono le sostanze proteiche in genere, ossia i colloidi naturali, alla seconda i colloidi artificiali.

La bile è, secondo il Lichtwitz, una soluzione molto complessa di colloidi e d'elettroliti e, senza alcun dubbio, vi si trovano allo stato colloidale la *lecitina*, la *colesterina* e la *mucina*. Riguardo ai sali biliari alcalini, è noto, come essi presentano una grande analogia, nel loro comportamento chimico-fisico, coi saponi, i quali, come è stato dimostrato, sono sciolti nell'acqua allo stato colloidale; ambedue sono dei sali alcalini di acidi molto deboli ed hanno la proprietà di produrre schiuma e di esercitare una azione detersiva. Malgrado lo stato colloidale, per i sali biliari, non sia stato ancora dimostrato, pure, in base alla loro analogia chimico-fisica coi saponi, è lecito poter ammettere, che ambedue si comportino analogamente nei riguardi del loro stato di soluzione. Secondo il Lichtwitz vi sarebbero anche molte ragioni, che qui sarebbe troppo lungo esporre, per ammettere che anche la bilirubina si trova nella bile allo stato di colloide.

Tutti questi colloidi non possono avere stabilità se non quando possiedono una carica elettrica di ugual segno (1); la necessità di tale condizione è una conseguenza del fatto, *che i colloidi aventi carica di segno contrario precipitano, nel mentre i colloidi a carica di ugual segno si mantengono in soluzione. D'altra parte, un colloide mescolato con un altro colloide di egual segno difficilmente può essere precipitato da un elettrolito di segno opposto.*

Considerata così la bile, come una miscela di colloidi aventi una carica di egual segno, è necessario, per poterne determinare le condizioni di precipitabilità, stabilire il segno della carica elettrica che essi posseggono.

Riguardo alla *leticina* è noto, che la sua soluzione acquosa viene precipitata da cationi bivalenti ed il Lichtwitz stesso ha potuto osservare, che una emulsione di lecitina diventa fioccosa a contatto con H^+ *ioni*, mentre non subisce alterazioni di fronte agli $\overline{OH}^-$ *ioni;* perciò la lecitina deve considerarsi come un colloide anodico, cioè a carica negativa. Ora, in base al fatto constatato dell'Overton, che il residuo di una soluzione evaporata di lecitina e colesterina nel benzolo, si rigonfia nell'acqua come lecitina pura, è lecito ammettere, per ambedue i colloidi, una carica di ugual segno, e considerare quindi anche *la colesterina come un colloide anodico.*

Il problema è assai più difficile a risolversi nei riguardi della bilirubina, che, secondo la comune opinione, viene considerata come un elettrolito; il fatto però che nelle soluzioni di saponi, come verrà

(1) La carica elettrica di egual segno delle particelle di un colloide è una condizione essenziale per la sua stabilità, in quanto la elettrizzazione della loro superficie determina fra di esse una ripulsione elettrostatica, che si oppone alla loro agglutinazione, allorchè, in seguito al movimento Browniano, tendono ad avvicinarsi fra loro. La diminuzione o la neutralizzazione di detta carica è seguita da un profondo mutamento elettrostatico della soluzione, che si manifesta colla separazione del colloide dal solvente (fenomeno di floculazione e di coagulazione).

dimostrato dalle stesse esperienze di Lichtwitz, essa precipita nelle stesse condizioni della colesterina, può permettere di concludere, *che anche la bilirubina può assumere una carica negativa.*

I colloidi anodici sono precipitabili, in base ad una nota legge fisica, da elettroliti a carica positiva e quindi degli H^+ *ioni* o da altri cationi polivalenti; a questo riguardo però, rimane il dubbio, se nella bile si possa arrivare ad una concentrazione di H^+ *ioni* sufficiente per produrre una precipitazione. Fino ad oggi, determinazioni al riguardo non sono ancora state fatte; esiste però un fatto noto, (Naunyn) della presenza di rame, ferro e mercurio al centro di alcuni calcoli, il quale può far pensare, che con probabilità la precipitazione elettrolitica dei colloidi esercita un'influenza nella formazione dei calcoli.

Tutti i fatti ricordati non spiegano però affatto, come possa avvenire la precipitazione dei componenti inorganici dei calcoli, e più precisamente del carbonato e del fosfato di calcio. Il fatto constatato dal Naunyn, che le soluzioni di ovoalbumina sono capaci di precipitare dalla bile i pigmenti biliari, e la sua teoria, per la quale, al catarro delle vie biliari viene attribuito il valore di un fattore essenziale nella formazione dei calcoli, sono due elementi che concorrono a far ritenere l'albumina che si riversa nella bile, in occasione di processi infiammatorî, sia che essa origini dalle cellule epiteliali desquamate, o dai prodotti di essudazione, come un agente precipitante. Ora, dato che l'albumina ha la proprietà di far precipitare i colloidi della bile, a carica negativa, è logico pensare che essa possegga una carica elettrica positiva. D'altra parte il Pauli ha potuto dimostrare " *che i sali alcalini terrosi rendono catodiche le soluzioni albuminose naturali non dializzate, nel mentre i sali, reagendo col fosfato e bicarbonato delle soluzioni albuminoidi provocano la comparsa di* H^+ ".

Poichè la bile contiene dei sali di calcio (sali alcalino terrosi) i quali possono anche aumentare in occasione di processi infiammatorî, e poichè si deve pure ammettere, che coll'albumina passano nella bile anche i sali che normalmente si trovano nelle cellule e nei liquidi organici (fosfati acidi e bicarbonati), così possono avvenire le seguenti reazioni:

$$Ca^{++} + H_2CO_3 = 2H^+ CaCO_3 \qquad Ca^{++} + H_3PO_4 = H^+ CaH.PO_4$$

colle quali si mettono in libertà degli H^+ *ioni*, alla cui scarsità non si deve dare molta importanza, perchè, secondo J. Loeb, anche piccole quantità di H^+ *ioni* o di $\overline{OH}^-$ *ioni* sono capaci di polarizzare l'albumina, di farle cioè assumere una carica elettrica.

Si potrebbe obbiettare, che questi H^+ *ioni* potrebbero venire scaricati dalla reazione alcalina della bile, ma per ora non si conosce ancora nulla circa la concentrazione di OH^- nella bile, e d'altra parte vi è chi sostiene che la bile possiede una reazione neutra come il sangue.

Partendo dai fatti, ed in parte anche dalle supposizioni suesposte, il Lichtwitz ha cercato di precipitare la bilirubina e la colesterina per mezzo dell'albumina. In una prima serie di esperienze, ha potuto constatare, che una soluzione di colesterina in alcool metilico ed acqua è molto sensibile agli H^+ *ioni,* in quanto aggiungendovi dell'acido cloridrico vi si produce una flocculazione, anche in fortissima diluizione $\left(\frac{n}{1700}\right)$. Poche goccie di soluzione di ovoalbumina, aggiunte da sole, non producono alcun precipitato e così pure l'aggiunta di una soluzione diluitissima $\left(\frac{n}{3400}\right)$ di acido cloridrico; la precipitazione invece avviene, se alla soluzione di colesterina si aggiunge l'HCl e l'ovoalbumina nelle condizioni indicate. Tale risultato dimostra, che una concentrazione di H^+ *ioni*, che da sè sola non basta a produrre una precipitazione, è però sufficiente a conferire all'albumina una carica positiva [1] e quindi a precipitare la colesterina anodica; in taluni casi potè osservare, che anche la sola albumina, senza acido cloridrico, può produrre dei precipitati.

In una seconda serie di esperienze, constatò, che poche goccie di soluzione di albumina erano sufficienti a determinare la precipitazione della colesterina sciolta nei saponi, nel mentre non si produceva alcun precipitato sperimentando colle soluzioni pure di saponi. Risultati analoghi ottenne sperimentando con una soluzione di lecitina e di colesterina; aggiungendo a queste soluzioni quantità variabili di albumina, si verificava costantemente, dopo 24 ore, la formazione di precipitati fioccosi, assenti nei tubi di controllo, e che all'esame microscopico apparivano formati da tante goccioline rifrangenti. Tale precipitazione avveniva più facilmente aggiungendo alla soluzione in esperimento poche goccie di una soluzione di HCl, ad una diluizione tale, da essere insufficiente di per sè sola a produrre precipitati.

Esperimentando con soluzioni di saponi e di bilirubina, vide che coll'aggiunta di albumina si verificava un intorbidamento ed un precipitato granuloso di pigmenti.

Il Lichtwitz crede di trovare, nei risultati delle sue esperienze, la spiegazione dei fenomeni osservati dal Gèrard, dal Kramer e dagli

---

(1) I colloidi idrofili, e specialmente le sostanze proteiche, quando sono privi di sali non subiscono un netto trasporto anodico o catodico, ma se ad essi si aggiungono traccie di acido o di una base, prendono una carica rispettivamente positiva o negativa. Così ad esempio, l'aggiunta di un acido al siero normale, determina un mutamento di segno della carica elettrica delle albumine in esso contenute, cioè trasforma la loro carica anodica in catodica.

altri autori ricordati, relativi alla precipitazione della colesterina per azione dei microrganismi. Gli studi sul fenomeno dell'agglutinazione dei bacterî, hanno dimostrato, che alle sospensioni dei microrganismi, allo stato normale, vanno riconosciuti molti dei caratteri delle soluzioni colloidali; il Bechhold sostiene infatti " che i bacterî, nei riguardi del fenomeno della flocculazione, si avvicinano molto ai colloidi albuminosi „, e W. Biltz ritiene pure, che le sospensioni bacteriche devono essere considerate come molto affini alle fini sospensioni delle sostanze colloidi. Oltre a ciò, come hanno dimostrato Victor Henrì ed i suoi collaboratori per i germi del gruppo *tifo-coli* e come pure afferma il Bechhold, le emulsioni bacteriche possiedono una carica negativa (1); ma poichè, tanto il *bac. del tifo* che il *bact. coli*, determinano, nei mezzi nei quali si sviluppano, una reazione acida, quindi la comparsa di H^+ *ioni*, la loro carica anodica muta di segno e diventa positiva; così in ultima analisi detti microrganismi si comportano come soluzioni colloidali di albumina. Tale concezione si accorda anche col fatto dimostrato da Duranton, Bacmeister e Lichtwitz, che la precipitazione della colesterina nella bile, inficiata coi bacilli del *tifo* e *coli*, non dipende dalla acidificazione del mezzo; secondo il Lichtwitz, in base alle considerazioni riferite, sarebbe dovuta alla presenza dei bacteri, i quali nella bile rappresentano una sospensione colloidale capace di polarizzarsi.

Riassumendo, la dottrina della chimica dei colloidi sarebbe quella che offre la migliore spiegazione, non soltanto dei risultati delle ricerche in *vitro*, ma anche dei processi di precipitazione che avvengono nella cistifellea. Le reazioni di colloidi di opposto segno elettrico determinerebbero la precipitazione della colesterina, della bilirubina e dell'albumina attraverso il seguente processo: le reazioni fra i Ca^+ *ioni* della bile ed i fosfati acidi e bicarbonati dell'albumina fornita dal processo infiammatorio delle vie biliari, producono da una parte, per la messa in libertà di H^+ *ioni*, la polarizzazione positiva dell'albumina e dall'altra la precipitazione del carbonato e fosfato di Ca; d'altra parte la precipitazione dei suddetti colloidi (colesterina, bilirubina e albumina) può anche venire facilitata od anche determinata da germi (bac. del tifo e coli) eventualmente contenuti nella bile, che per gli idrogenioni che mettono in libertà, assumono carica positiva e si comportano quindi come una soluzione di albumina.

Non potendomi intrattenere in una discussione, che mi porterebbe molto lontano dall'argomento, sulle conclusioni del Lichtwitz, in quanto si riferiscono a problemi chimico-fisici assai complessi,

---

(1) Meisser e Friedmann, studiando le proprietà elettriche delle sospensioni batteriche, hanno dimostrato, che per il passaggio della corrente elettrica, i microrganismi sono trasportati in massa verso l'anodo.

mi permetto soltanto di esprimere una opinione, dicendo, che non credo si possa, almeno allo stato attuale delle nostre conoscenze, lanciare una teoria più ardita nei riguardi del determinismo microbico dei calcoli, senza arrischiare di venir meno all'obbiettività scientifica ed oltrepassare i confini che per ora le sono assegnati.

***

Come sintesi indiscussa di tutti i fatti che sono andato analizzando in questo capitolo, rimase, per un lungo periodo di tempo. la teoria di Naunyn, che dall'epoca nella quale venne formulata, fino a pochi anni or sono, parve raccogliere, dalle successive indagini anatomo-patologiche ed in particolar modo dalla patologia sperimentale, sempre nuove conferme, non ultima quella che risultò come conclusione agli studi del Lichtwitz. Stasi ed infezione, sono secondo il Naunyn le due condizioni essenziali, assolutamente necessarie alla formazione dei calcoli biliari, a qualsiasi specie appartengano: la stasi ne rappresenta la condizione predisponente, d'indole meccanica, l'infezione quella determinante, quella cioè, che producendo l'infiammazione catarrale della mucosa delle vie biliari e sopratutto della cistifellea, fornisce il materiale necessario (colesterina, albumina e sali di calcio), alla costituzione del calcolo; si formano così i calcoli stratificati calcareo-colesterinici, dai quali, in particolari condizioni, non ben determinabili ed attraverso complessi processi di trasformazione, possono secondariamente aver origine tutti gli altri calcoli, compreso quello raggiato di pura colesterina.

La teoria del Naunyn, come già ebbi a dire nella trattazione dell'evoluzione storica delle diverse dottrine patogenetiche, malgrado molto seducente, non solo dal punto di vista teorico, ma anche dal punto di vista pratico per l'indirizzo unitario che diede alla terapia, non resiste, riguardo alla sua esclusività, ad una critica obbiettiva dei fatti sui quali è stata fondata, e d'altra parte è profondamente intaccata dai risultati degli studi più recenti nel campo della clinica, dell'anatomia patologica e della biochimica.

Dal complesso studio dei rapporti fra infezione e litiasi, che mi sono sforzato di esporre nel modo più completo, almeno riguardo alle questioni di maggior importanza, la grande influenza dei processi infiammatori, di origine batterica, della cistifellea, nella patogenesi della calcolosi, risulta bensì chiaramente dimostrata, ma non già come fattore essenziale e sempre sufficiente, col semplice intervento della stasi, alla produzione di qualsiasi tipo di calcolo.

L'analisi critica dei risultati forniti dalla batteriologia clinica e dall'indagine sperimentale sull'azione litogena spiegata dai germi pa-

togeni, lascia chiaramente intuire come altre cause, oltre all'infezione ed alla stasi, debbano necessariamente influire sul processo litogeno, cause sopratutto d'indole generale. D'altra parte, studi abbastanza recenti di Aschoff e Bacmeister, fondati su solide basi scientifiche e dimostrative, hanno tolto all'infezione anche il valore di un fattore necessario, in quanto hanno dimostrato l'esistenza di una calcolosi asettica, cioè di un processo che si svolge nella cistifellea con una lenta e graduale precipitazione autoctona di colesterina dalla bile, favorita dalla stasi, senza l'intervento di processi infiammatorî e che si manifesta colla formazione del calcolo solitario, raggiato, di colesterina, calcolo che costituisce un tipo a sè, ben distinto per caratteri chimici e strutturali, e non già uno stadio od una forma di evoluzione di un processo comune a tutti gli altri calcoli.

La dimostrazione del calcolo asettico di colesterina diede un nuovo indirizzo e sviluppò nuove vedute sulle patogenesi dei calcoli, collo stabilire cioè, come postulato fondamentale, che alla diversa costituzione chimica e fisica dei calcoli, corrispondono diverse condizioni di formazione. Calcoli asettici e calcoli infiammatorî costituiscono, dal punto di vista morfologico, chimico e patogenetico, due tipi ben distinti: il calcolo asettico può per l'intervento di un processo infettivo trasformarsi in calcolo infiammatorio, ma non già per una trasformazione della sua struttura e costituzione, che mantiene sempre inalterate, ma per il sovrapporsi ad esso di uno strato, che ripete esattamente la costituzione chimica e morfologica di un calcolo infiammatorio.

3. - Il calcolo asettico di colesterina o calcolo da stasi.

La stasi biliare, sia essa dovuta ad ostacoli di natura meccanica, che determinano un rallentamento, più o meno grave, del deflusso della bile, sia determinata da disturbi od alterazioni d'indole funzionale, venne sempre riconosciuta, e lo è tuttora, come una condizione fondamentale e necessaria per la formazione di qualsiasi specie di calcoli, siano essi asettici o di origine infiammatoria. Già nel classico trattato del Frerichs " *Maladies du foie et des voies biliaires* „ sono segnalati, fra i fattori eziologici più importanti della calcolosi, tutte le condizioni che ostacolano o disturbano il deflusso della bile: la vita sedentaria, in quanto agisce rallentandone la circolazione, l'alimentazione azotata abbondante e la troppa lontananza dei pasti, in quanto determina un accumulo di bile od un soggiorno troppo pro-

lungato di essa nella cistifellea. Il Tissot considerava la litiasi biliare come una malattia molto frequente fra gli scienziati ed il Soemmering sosteneva di averla riscontrata, con molta frequenza, in soggetti da molto tempo rinchiusi in carcere. Il Charcot spiegava la maggior frequenza della calcolosi nei vecchi, come dovuta al diminuito potere contrattile della cistifellea, riferibile ad una atrofia della sua tunica muscolare.

Le cause di natura meccanica, sono quelle che spiegano l'azione più favorevole e manifesta nella produzione della stasi. La maggior parte degli autori, che si sono occupati dei rapporti fra gravidanza e litiasi biliare, sono concordi nell'ammettere, che oltre al fattore diatesico, dovuto ad eccessiva produzione di colesterina, l'azione predisponente alla calcolosi, esercitata dalla gravidanza, è da attribuirsi all'intervento di cause meccaniche e cioè all'aumento di volume ed elevazione dell'utero ed all'enteroptosi, che spesso succede alle gravidanze ripetute. L'aumento di volume dell'utero ed il suo innalzamento nella cavità addominale, possono determinare un rallentamento, più o meno accentuato, al normale deflusso della bile, sia per una compressione diretta sulle vie biliari, che per una aumentata pressione endoaddominale, che a sua volta limita le escursioni del diaframma, le cui ritmiche contrazioni inspiratorie, concorrono, come ha dimostrato l'Heidenhain, all'espressione biliare dal fegato. Per effetto dell'enteroptosi e quindi degli spostamenti verso il basso che subiscono gli organi addominali, fra i quali il fegato, si possono produrre inginocchiamenti o stiramenti sulle vie biliari; secondo il Weisker, il rene migrante di destra può essere causa di un ostacolato deflusso della bile attraverso il cistico, per lo stiramento ch'esso esercita sul legamento epato-duodenale. Secondo il Ruth Plöger, la costipazione, che spesso già si manifesta nei primi mesi di gravidanza e la insufficiente peristalsi intestinale che l'accompagna, possono determinare una atonia muscolare della cistifellea.

Un'altra causa di stasi, alla quale l'Aschoff e Bacmeister annettono molta importanza, è rappresentata dal cosidetto fegato a solchi, dovuto all'uso di cinture o corsetti troppo stretti; data la situazione anatomica della cistifellea, il solco di costrizione viene a corrispondere molto spesso alla porzione del collo e la parte di fegato che sta sotto al solco, per gli spostamenti che subisce, data la sua mobilità, in addietro ed in basso od in avanti, sposta nella stessa direzione il fondo della cistifellea, determinando così un inginocchiamento in corrispondenza del collo, per cui il deflusso della bile ne risulta sensibilmente ostacolato.

Fra le cause meccaniche che possono avere una certa importanza, ricorderò ancora le aderenze che residuano ad attacchi appendicolari,

ad annessiti, a peritoniti specifiche, specialmente fibro-adesive, le ulceri piloriche e duodenali con pericolestitite adesiva, ecc. ecc., i tumori dello stomaco, del pancreas, del rene e capsule surrenali, tutte affezioni capaci di determinare inginocchiamenti o compressioni sulle vie biliari.

Assai recentemente, un autore americano, il Meltzer, ha ammesso come causa possibile di una stasi biliare e quindi come probabile fattore patogenetico della litiasi, i disturbi dell'innervazione antagonistica delle vie biliari, designando con tale denominazione le relazioni esistenti fra l'innervazione eccitatrice ed inibitrice dei suoi diversi segmenti; in certi momenti, il riempimento della cistifellea è determinato da un rilassamento delle sue fibre muscolari, associato alla contrazione dello sfintere d'Oddi, e la sua evacuazione, al fenomeno inverso e cioè da un rilasciamento dello sfintere, associato alla contrazione della muscolatura vescicolare. Ora, una esagerazione di origine centrale della tonicità dello sfintere d'Oddi od una diminuzione di quella della tunica muscolare della cistifellea, possono determinare una stasi anormale nelle vie biliari, stasi, che per il ripetersi di tali fenomeni, può dar luogo ad un rallentamento quasi costante della circolazione biliare.

La patologia sperimentale ha d'altra parte confermata l'importanza della stasi biliare nel meccanismo patogenetico della calcolosi; mi riferisco a questo proposito a quanto ho esposto nel capitolo relativo alla riproduzione sperimentale dei calcoli negli animali.

Spetta agli studi di Aschoff e Bacmeister il merito di aver dimostrato, con numerose ricerche anatomiche, istologiche e biologiche, in qual modo la stasi biliare può da sola, senza l'intervento di un processo infiammatorio di natura microbica, favorire la produzione di una forma speciale di calcolo, cioè del *calcolo raggiato di pura colesterina*.

Tale dimostrazione, benchè non completamente immune da critiche e da contestazioni, assume, nei riguardi del problema patogenetico della litiasi, una così grande importanza, che ritengo opportuno esporre, con una certa larghezza, tutti i dati che ad essa si riferiscono.

La **cistifellea da stasi**, come è descritta dall'Aschoff, in causa del suo stato di replezione è un pò più voluminosa che di norma; il suo fondo pende in basso in forma di palla, il corpo ed il collo si presentano notevolmente allungati, in modo da farle assumere un aspetto piriforme. Le sue pareti sono sensibilmente ispessite ed il loro spessore varia col variare del loro stato di contrattura e della quantità del contenuto; caratteristiche e quasi costanti sono le alterazioni della mucosa, la cui configurazione a pieghe è assai meno pronunciata ed a maglie più larghe del normale.

All'*esame istologico*, l'epitelio della mucosa non presenta alterazioni, nè aumento delle cellule mucipare. Nel tessuto connettivo sottoepiteliale esistono cellule rotonde e chiare, in discreto numero, da interpretarsi come cellule endoteliali linfatiche, nelle quali si nota, come particolarità molto importante, un accumulo di sostanze lipoidi, che, secondo Aschoff, vengono assorbite dalla bile per opera delle cellule epiteliali e versate nel sistema linfatico; un tale fenomeno di assorbimento si verifica anche nella cistifellea normale, ma in grado assai minore, e si può seguire, nella cistifellea da stasi, attraverso la muscolare, fino nei linfatici della tunica fibrosa.

La *muscolare* è sensibilmente ispessita, per un processo di ipertrofia ed iperplasia degli elementi che la costituiscono, il cui grado varia in proporzione alla somma di lavoro richiesto dalla cistifellea per vincere l'ostacolo che si oppone al deflusso della bile.

La *tunica fibrosa* può essere pure lievemente ispessita, ma è sempre costituita da tessuto connettivo lasso. La sierosa e la sottosierosa non presentano alterazione alcuna.

Particolarità molto importante della cistifellea da stasi e di non facile interpretazione, è l'infiltrazione parvicellulare, specialmente diffusa nel tessuto sotto-epiteliale ed in rapporto coi vasi linfatici, la quale si insinua attraverso i fasci della tunica muscolare per perdersi nella tunica fibrosa. Tale infiltrazione si mantiene sempre in limiti discreti e non raggiunge mai l'intensità colla quale si presenta nella cistifellea soggetta ad alterazioni infiammatorie; dall'Aschoff viene interpretata come una conseguenza degli aumentati fenomeni di assorbimento e non già come un fenomeno di natura infiammatoria, tanto più che nella cistifellea da stasi fanno difetto tutte le altre alterazioni caratteristiche di un processo flogistico, quale la moltiplicazione degli epitelî superficiali, l'aumento dei fasci connettivi, specialmente nella sottosierosa, e delle ghiandole mucipare.

I *canali di Luschka* sono generalmente distesi e si insinuano attraverso ai fasci muscolari fino a raggiungere la tunica fibrosa e talvolta anche la sottosierosa; in essi si nota un accumulo di cellule epiteliali, originate dalla desquamazione alla quale vanno normalmente soggette, di cellule migranti e di secreto mucoso, che nel complesso costituiscono delle masse amorfe colorate in giallo dalla bile.

Tutte le alterazioni descritte sono da riferirsi all'aumentata pressione endocistica, di cui, l'ipertrofia muscolare, l'approfondirsi e la dilatazione dei canali di Luschka, ne rappresentano la diretta conseguenza. L'ispessimento delle villosità della mucosa e la lieve infiltrazione linfocitaria dipenderebbero invece, con tutta probabilità, dall'intensificarsi dei fenomeni di riassorbimento, alla loro volta favoriti dalla stasi.

Nella cistifellea da stasi, e, secondo l'Aschoff, con una certa frequenza, si sviluppa il cosidetto *calcolo solitario raggiato di colesterina*, concrezione generalmente unica, di forma ovale o tondeggiante, del volume variabile da un pisello ad una piccola ciliegia, a superficie quasi sempre irregolare, moriforme. Allo stato fresco presenta una lucentezza cristallina ed a luce trasmessa un certo grado di trasparenza negli strati periferici. In sezione dimostra una grossolana struttura cristallina raggiata, le cui travate cristalline si irradiano a ventaglio da un piccolo centro, nel quale si rileva la presenta di masse oscure, pigmentarie, amorfe, che per un certo tratto si insinuano fra i raggi. La configurazione raggiata si mantiene fino nella zona periferica, in vicinanza della quale le singole travate cristalline si distribuiscono irregolarmente, si fondono fra loro o si inflettono ad angolo retto.

All'analisi chimica i raggi cristallini risultano costituiti da colesterina pura; soltanto nei loro interstizi esistono tracce di sali di calcio, che si riscontrano pure nella massa amorfa pigmentaria centrale. La trama albuminoide è sottilissima e solo dimostrabile mediante una preparazione molto accurata.

Il calcolo di colesterina descritto rimane spesso a lungo nella cistifellea come un corpo estraneo indifferente e non da alcuna manifestazione soggettivamente e clinicamente apprezzabile della sua presenza, se non quando intervengono complicazioni di natura infiammatoria, od in seguito al suo incuneamento nella porzione del collo o nel cistico ed alla sua migrazione; il portatore del calcolo non si accorge della sua presenza, per cui esso viene quasi sempre riscontrato come un reperto accidentale d'autopsia.

Quale influenza esercita la stasi nella formazione di questo calcolo e quale è l'origine dei suoi elementi componenti?

Ecco due quesiti della massima importanza, nei riguardi della patogenesi della litiasi in generale e che purtroppo, malgrado siano stati notevolmente chiariti dagli studi più recenti, rimangono tuttora in discussione.

Nel capitolo precedente abbiamo visto, come la presenza nella bile di alcune specie di germi patogeni, quali il *bact. coli*, il *bac. del tifo*, il *bac. piocianeo*, il *proteo* ecc., sia stata per lungo tempo ritenuta, in base ai risultati di una numerosa serie di esperienze, come condizione favorevole e necessaria alla precipitazione della colesterina, sia per l'acidificazione del mezzo, che per la precipitazione o trasformazione indotta dai detti germi sui sali biliari a base alcalina, sia ancora, secondo il Lichtwitz, per la neutralizzazione che subisce la carica dei granuli di colesterina, per opera dell'albumina fornita dal processo infiammatorio o dei microrganismi, che hanno assunto una carica positiva per la presenza degli H^+ *ioni*.

Ricerche molto interessanti di Bacmeister, condotte con vera scrupolosità scientifica, hanno invece dimostrato, che la precipitazione della colesterina può avvenire, nella bile stagnante, senza l'intervento di microrganismi ma " *per una decomposizione sterile ed autoctona della bile, favorita dalla presenza di elementi protoplasmatici* „.

Il Bacmeister preparò, da una parte, delle miscele di bile e di brodo, accuratamente filtrate e sottoposte per tre giorni alla sterilizzazione a vapore, e dall'altra, della bile sterilizzata, filtrata e non filtrata. Le provette, ben protette contro l'evaporazione, vennero poste in termostato.

In alcuni tubi contenenti la miscela di bile e di brodo, già dopo tre settimane, osservò un precipitato di colesterina, in gran parte allo stato cristallino; lo stesso risultato ottenne nelle provette contenenti la sola bile, colla differenza però, che in quella non filtrata il precipitato di colesterina era assai più abbondante, che in quella contenente bile sottoposta alla filtrazione. Non potendosi riferire tale differenza di risultati all'albumina in soluzione colloidale, perchè precipitata colla lunga ebollizione e quindi filtrata ed in ogni modo presente nell'una e nell'altra serie di ricerche, credette di poterne attribuire la causa alla presenza nella bile di cellule epiteliali originate dal processo di sfaldamento postmortale, che si verifica nella cistifellea. L'ipotesi venne confermata da successive ricerche praticate coll'aggiunta, alla bile filtrata e non filtrata, di cellule epiteliali raschiate dalla stessa cistifellea nella quale la bile era stata raccolta. Nelle provette così preparate, la precipitazione avveniva non solo in modo assai più rapido, ma altrettanto abbondante che nei tubi contenenti bile inficiata con bacilli del tifo.

Gli stessi fenomeni osservati *in vitro*, avverrebbero, secondo il Bacmeister, nella cistifellea da stasi, dove, come è stato detto, si verifica una desquamazione epiteliale assai più intensa di quella che fisiologicamente già avviene nella cistifellea normale.

Secondo recenti ricerche, eseguite in Italia dal D'Amato, colla medesima tecnica, l'aggiunta di epitelio vescicolare alla bile non parrebbe esercitare una azione precipitante sulla colesterina, così intensa come ammette il Bacmeister, per cui detto autore ritiene, che l'azione degli epitelî debba essere, con ogni probabilità, messa in rapporto cogli albuminoidi che derivano dal loro disfacimento e quindi coll'intensità del processo di desquamazione, prescindendo da tutte quelle condizioni d'indole generale e locale che concorrono ad alterare la composizione chimica della bile, argomento sul quale ritornerò trattando dell'origine della colesterina biliare.

Le modalità colle quali avviene la lenta e graduale precipitazione *in vitro* della colesterina, minutamente studiate dal Bacmeister, of-

frono un certo interesse, in quanto contribuiscono a chiarire il meccanismo col quale si svolge la formazione del calcolo.

In un primo tempo, appaiono, nella massa del liquido in esame, delle minutissime goccioline chiare, simili a grasso, che poco a poco confluiscono in goccie più voluminose, spesso birifrangenti, corrispondenti alle goccioline di *mielina* descritte dal Naunyn in sospensione nella bile e ritenute come originate dagli epitelî desquamati. A misura ch'esse confluiscono, vanno perdendo poco a poco il loro aspetto splendente e si agglomerano in ammassi voluminosi, amorfi e di consistenza molle; col tempo originano da essi dei piccoli cristalli, in forma di ciuffi aghiformi, che gradatamente si trasformano in tipici cristalli di colesterina, in forma di tavolette a margini scalariformi.

Nella bile stagnante nella cistifellea da stasi, dovrebbero per analogia svolgersi gli stessi fenomeni; i singoli cristalli di colesterina, formatisi col processo descritto, tenderebbero ad organizzarsi in una piccola concrezione, che va lentamente accrescendosi di volume per apposizione di sempre nuove masse, in quanto attrae su di sè il nuovo materiale che continuamente va precipitando. Col tempo, si costituisce così un calcolo a struttura cristallina raggiata, le cui travate di cristallizzazione, irradianti da un centro, crescono irregolarmente per un processo lento e continuo di apposizione alle loro estremità periferiche.

Tale modalità di accrescimento spiega, con una certa evidenza, la irregolarità della superficie del calcolo, che alcuni autori hanno voluto erroneamente attribuire all'impressione determinata dall'addossarsi su di essi della superficie reticolare della mucosa della cistifellea, senza pensare, che sempre, nella vescichetta da stasi, si sviluppano dei calcoli molto piccoli e completamente liberi in cavità.

La formazione del calcolo può avvenire attorno ad un microscopico punto di cristallizzazione, nel qual caso esso si ordisce regolarmente attorno ad un centro puntiforme, oppure attorno ad un piccolo nucleo di materiale organico, nel quale rimane inclusa una certa quantità di colesterina allo stato fluido o di cristallizzazione. Le masse pigmentarie, i sali di calcio e le sostanze organiche si precipitano e si depositano fra le travate cristalline.

I pigmenti sono così abbondanti nella bile stagnante, che il loro intervento nella costituzione del calcolo di colesterina, non offre grandi difficoltà di interpretazione; secondo Aschoff, essi vengono trascinati nel processo di precipitazione della colesterina, allo stesso modo che nella formazione dei cristalli inorganici vengono precipitate le impurità, che si trovano sospese nella soluzione del sale dalla quale precipitano. Lo stesso fenomeno si verificherebbe per i sali

di calcio, la cui scarsa partecipazione alla costituzione del calcolo, corrisponde alla scarsa quantità di calcio contenuta nella bile normale. Riguardo alla trama albuminoide, straordinariamente sottile, non è, secondo l'Aschoff, assolutamente necessario invocare l'intervento dell'albumina di origine infiammatoria, per spiegarne la presenza; la bile normale contiene sempre una certa quantità di albumina, più che sufficiente alla sua costituzione, derivante, sia dalle cellule epiteliali fisiologicamente desquamate, che dalle cellule migranti, che in essa normalmente si riversano. È difficile dire, se l'albumina contenuta nella bile eserciti una azione favorevole sulla precipitazione della colesterina, o se venga piuttosto trascinata, come avviene per i pigmenti e per i sali di calcio; anche ai risutati delle ricerche del Lichtwitz, già diffusamente ricordate nel precedente capitolo, essendo state eseguite soltanto con miscele artificiali, non può essere riconosciuto un valore assoluto nei riguardi di quanto può avvenire nella cistifellea.

I materiali destinati alla costituzione del calcolo raggiato, non vengono sempre forniti dalla medesima bile contenuta nella cistifellea, in quanto, anche quando esiste una stasi di alto grado, questa non è mai tale da impedire un parziale ricambio di essa.

Studiata così la struttura morfologica e chimica del calcolo raggiato ed il meccanismo col quale si forma, rimane a stabilire per quali mutamenti chimico-fisici della bile sterile, stagnante, si determina la precipitazione della colesterina. Avviene essa per un diminuito potere solvente della bile rispetto alla colesterina, determinato da un processo di autolisi sterile dei sali biliari o per un riassorbimento di colati e di grassi neutri per parte degli epitelî della cistifellea? Il problema è molto complesso ed attende ancora, come vedremo, la sua soluzione.

Il fenomeno dell'autolisi sterile dei sali biliari è già stato osservato, come ho accennato nel capitolo precedente, dall'Exner e Heyrowsky, ma la sua dimostrazione è stata data soltanto *in vitro* e quindi non si può ammettere, senza eccezioni, ch'esso debba verificarsi anche nella cistifellea; d'altra parte, il riassorbimento dei colati e dei grassi da parte degli epiteli della cistifellea, benchè molto probabile, è tuttora oggetto di contestazioni.

Due opposte concezioni sono state sostenute riguardo alla funzione degli epitelî vescicolari: quella dell'assorbimento e quella della secrezione. Secondo alcuni (Virchow, Ranvier, Renaut e Aschoff), avrebbero la proprietà di assorbire i corpi grassi, secondo altri, di secerneli. L'Aschoff, con diligenti indagini citologiche in cistifellee normali, tolte a cadaveri ed estirpate *in vivo* ad animali, ha potuto, colle solite reazioni microchimiche e con esami al microscopio a

luce polarizzata, mettere in evidenza, nel corpo di alcuni gruppi cellulari, delle fini granulazioni, alcune coi caratteri istochimici dei grassi neutri, altre invece birifrangenti e riferibili quindi a sostanze lipoidi (saponi, miscugli di grasso ed *ester* colesterinici); una parte di dette sostanze, sarebbero pure rilevabili all'esame istologico, sotto forma di accumuli, più o meno abbondanti, a livello delle radici dei vasi linfatici. Oltre al reperto istologico descritto, l'assorbimento dei grassi neutri da parte dell'epitelio sarebbe chiaramente dimostrato dai risultati di alcune indagini sperimentali eseguite dall'Aschoff sui cani: in seguito all'iniezione nella cistifellea di emulsioni grasse, come il latte ed il burro, dopo poco tempo si manifesta un enorme accumulo di granulazioni di grasso nei corpi cellulari; se al contrario si aspira la bile contenuta nella cistifellea e se ne impedisce l'afflusso colla legatura del cistico o dell'epatico, si constata invece la completa scomparsa di quelle normalmente esistenti.

I risultati di successive ricerche eseguite da Guy Laroche, A. Grigaut e Flandin, porterebbero ad una conclusione perfettamente opposta; nelle loro ricerche istologiche, praticate sui cani, hanno potuto osservare, in soli tre casi, granulazioni monorifrangenti, colorabili col Sudan III, nelle cellule epiteliali di tutto l'albero biliare, e granulazioni birifrangenti di sostanze lipoidi, rare nelle cellule epiteliali della cistifellea e dei grossi canali, molto numerose invece nelle cellule delle più fini ramificazioni biliari; in altri tre cani non venne osservata alcuna granulazione visibile.

Nei cani invece trattati colla legatura bassa del coledoco, constatarono, che negli epitelî biliari non era rilevabile alcuna granulazione, sia di grasso, che di sostanze lipoidi, allorquando, per la stasi biliare, avrebbero dovuto verificarsi le condizioni più favorevoli ad un processo di assorbimento; soltanto in due esperienze, nelle quali la legatura del coledoco aveva ceduto, per cui la stasi era stata soppressa, sia le granulazioni grassose che dei lipoidi, si dimostrarono così abbondanti, come nei cani nei quali la stasi non era stata sperimentalmente prodotta.

Per il fatto quindi, che dette granulazioni scompaiono o diminuiscono, in misura molto rilevante, dalle cellule, quando esistono le condizioni più propizie ad un assorbimento, come la stasi biliare, e ricompaiono invece quando la stasi cessa, sarebbe logico ammettere, secondo i citati autori, che le granulazioni di grasso e di lipoidi, dimostrabili colle reazioni istochimiche, non siano già da attribuirsi ad un fenomeno di assorbimento intracistico od intracanalicolare, ma bensì ad un fenomeno di secrezione, che, specialmente per la colesterina, avrebbe la sua sede di elezione nelle più fini diramazioni biliari, in intima connessione colle cellule epatiche.

Più recentemente ancora, il Policard (1915), ritornando sull'argomento, confermava, con numerose ricerche istologiche, le vedute di Aschoff e Bacmeister.

Da tutto quanto ho esposto, è facile comprendere come riesca difficile stabilire quale parte spetti realmente al riassorbimento dei grassi nella genesi del calcolo da stasi.

La formazione asettica del calcolo di colesterina, così come è stata dimostrata dall'Aschoff, non andò esente da critiche e da discussioni, ciò ch'era da aspettarsi, in quanto rovesciava in parte la dogmatica teoria di Naunyn. Una delle obbiezioni più serie fu certamente quella che risultò dalle ricerche del Kuru, il quale credette di aver potuto dimostrare, che anche la sottile trama organica del calcolo raggiato è costituita da fibrina, data la sua colorabilità col metodo di Weigert, reperto che contrastava colla genesi asettica del calcolo, facendone invece ammettere l'origine infiammatoria. Studi più recenti di Ayoma diedero modo all'Aschoff di poter efficacemente contestare l'obbiezione del Kuru, in quanto hanno dimostrato, che nel calcolo di colesterina non esistono tracce di fibrina, ma una sottilissima trama organica, appena dimostrabile, costituita da sostanze albuminoidi, le quali non prenderebbero parte attiva alla costituzione del calcolo, come vorrebbe il Lichtwitz, ma verrebbero semplicemente trascinate durante il processo di cristallizzazione; al massimo, come sostiene l'Aschoff, si potrebbe ammettere, che nel calcolo colesterinico possa verificarsi in seguito, durante la sua formazione, un riassorbimento secondario delle sostanze albuminoidi, ma per ora non esiste alcun fatto noto che possa dimostrarne la possibilità.

Un attacco, ancora più vivace, alla dottrina di Aschoff venne mosso recentemente dal Kretz, il quale cercò di riabilitare l'antica teoria di Naunyn, della trasformazione di un calcolo in un altro, col dimostrare, che il calcolo raggiato non è che il risultato di una lenta trasformazione di un calcolo misto. La concezione del Kretz si fonda su due ordini di fatti e cioè sulla dimostrazione data dall'Hansemann, che tutti i calcoli, qualunque sia la loro costituzione chimica e morfologica, possono venire parzialmente ridisciolti dalla bile e che il calcolo di colesterina raggiato si incontra soltanto in individui in età molto avanzata, nei quali si possono cioè verificare le condizioni di tempo necessarie alla trasformazione di un comune calcolo misto. La polemica che ne è seguita è stata vivacissima, ma indiscutibilmente favorevole all'Aschoff, il quale, con numerose ricerche eseguite nel suo Istituto, potè dimostrare, come argomenti principali di contestazione, che il calcolo raggiato si può trovare, con discreta frequenza, anche in individui giovanissimi, e che

soltanto per detto calcolo può essere ammessa la parziale solubilità nella bile (1).

La mancanza di alterazioni di carattere infiammatorio nella cistifellea da stasi, argomento capitale della teoria di Aschoff, non sarebbe per alcuni autori sufficiente a far escludere in modo assoluto l'intervento di microrganismi nella formazione del calcolo raggiato, in quanto è noto, come alcuni germi patogeni, come il bact. coli ed il bac. del tifo, possono mantenersi a lungo e vitali nella vescichetta biliare, senza dar luogo ad alterazioni. La critica appare logica e non priva di fondamento, ma riesce altrettanto logico obbiettare, che nelle cistifellee, che per lungo tempo hanno albergato detti germi, non si sviluppa alcuna varietà di calcoli, come hanno potuto constatare recentemente, in un discreto numero di casi, alcuni chirurghi, i quali hanno ritenuto opportuno, a torto od a ragione, di operare di colecistectomia alcuni individui, da lungo tempo portatori di bacilli del tifo, allo scopo di renderli innocui come propagatori dell'infezione tifosa.

Altro appunto mosso all'origine asettica del calcolo raggiato, la cui contestazione riesce meno facile, è quello relativo alla possibilità, che abbiano a verificarsi nella cistifellea dei processi infiammatorî fuggevoli e di così lieve entità, da non lasciare alcuna traccia rilevabile coll'indagine istologica o delle tracce minime e di dubbia interpretazione, quali ad esempio la modica infiltrazione parvicellulare, che appunto si riscontra nella cistifellea da stasi. L'Aschoff ha ribattuto vivacemente l'obbiezione, sostenendo, colla sua ben nota competenza ed indiscutibile autorità in argomento, che deve considerarsi come una eventualità assolutamente eccezionale, quella di un processo infiammatorio, che, benchè minimo, non lascia segni istologicamente rilevabili della sua pregressa esistenza, e che l'infiltrazione linfocitaria nella vescichetta da stasi deve considerarsi come l'esponente dell'intensificazione dei processi di assorbimento che in essa avvengono e non già di un fatto infiammatorio.

Malgrado vi sia ancora qualche punto oscuro, passibile di contestazione e che richiede ulteriori delucidazioni, *si può affermare, come dato di fatto acquisito, che esiste una varietà di calcoli, rappresentati dal calcolo di colesterina raggiato, il quale può formarsi senza l'intervento dell'infezione;* su questo punto, tanto importante nei riguardi del problema patogenetico della litiasi, l'accordo fra la maggior parte dei clinici e dei patologi può dirsi ormai raggiunto;

---

(1) Rimando il lettore che desiderasse più ampi particolari sulla lunghissima discussione, all'articolo di Aschoff, " Wie Entstehen di reine Cholesterinsteine „ pubblicato nella *Münch. Med. Voch.* N. 32, 12 agosto 1913, pag. 753-756.

rimane però ancora aperta ed in piena discussione la questione relativa all'origine della colesterina.

L'Aschoff, nell'enunciare la sua primitiva concezione, riassunta nella denominazione data al calcolo raggiato di "*calcolo da stasi*", avanzava il dubbio, già espresso sotto forma di ipotesi da molti clinici autorevoli (1), che la calcolosi epatica dovesse ascriversi alle malattie del ricambio, ammettendo cioè, che nella formazione dei calcoli colesterinici potesse intervenire, oltre al semplice fattore meccanico della stasi, anche un fattore diatesico, identificabile con un alterato ricambio della colesterina. Il dubbio, in virtù dei più recenti studi nel campo della biochimica e della patologia sperimentale, che principalmente sotto l'impulso dell'Aschoff stesso e della scuola di Chauffard sono andati moltiplicandosi in quest'ultimo decennio, ha ricevuto la sua conferma. La questione è assai complessa ed interessante, per cui merita di essere largamente trattata; è ciò che mi sforzerò di fare nel capitolo seguente.

4. - Il ricambio della colesterina in rapporto alla patogenesi della litiasi biliare.

La colesterina, abitualmente classificata fra i lipoidi, sostanze che possiedono la proprietà comune di essere solubili nei solventi delle materie grasse, appartiene, secondo Abderhalden, al gruppo chimico delle sterine; è un alcool monovalente, di peso molecolare molto elevato, insolubile nell'acqua, nella quale fornisce soluzioni colloidali a carica elettronegativa, e solubile nell'alcool a 95°, nell'etere, nell'acetone, nel cloroformio, a caldo, ed in piccola quantità in una soluzione acquosa di saponi e di sali biliari (Gèrard).

Costituisce parte integrante di tutti i protoplasmi cellulari e di tutti i liquidi ed umori dell'organismo, sia allo stato libero, che combinata, allo stato di ester, con acidi grassi di peso molecolare molto elevato, come l'acido palmitico, stearico, oleico ecc. Essa è particolarmente abbondante nel cervello, nei corpi lutei dell'ovaio e nelle capsule surrenali. Nei globuli rossi esiste esclusivamente allo stato di colesterina libera e nel siero allo stato di ester, nella proporzione variabile da $^3/_4$ a $^1/_5$ della sua quantità totale; il tasso normale della colesterina nel sangue varia fra gr. 1.40 $^0/_{00}$ e gr. 1.8 $^0/_{00}$ (Grigaut).

---

(1) Vedi il capitolo riguardante l'eziologia e l'evoluzione storica delle dottrine sulla patogenesi della litiasi biliare.

La colesterina rappresenta pure un costituente normale della bile, nella quale, come nel sangue, si trova allo stato libero e di ester; il suo tasso, in condizioni normali, differisce notevolmente nella bile vescicolare e nella bile che defluisce dai dotti epatici. Nella bile raccolta dalla cistifellea, è molto variabile, anche in condizioni normali, per la concentrazione che il liquido biliare vi subisce, determinata dall'assorbimento di una quantità, più o meno forte, di acqua od anche degli stessi elementi costituenti la bile; il suo valore medio, secondo il Pierce, oscilla fra gr. 0.15-0.17 %, secondo il Flandin, fra 0.45% 0.55%. La bile circolante presenta un tasso più costante, (0.043% secondo Bacmeister); le determinazioni relative sono state praticate sulla bile ottenuta da fistole biliari e quindi in condizioni che non rispondono a quelle fisiologiche, nelle quali, i suoi elementi costituenti, versati nell'intestino, vengono in parte riassorbiti e restituiti al fegato e quindi alla bile; ora, nei casi di fistola incompleta, tutti questi elementi, fra i quali la colesterina, vengono in parte sottratti all'assorbimento intestinale, per cui ne risulta per l'organismo una perdita continua, che con tutta probabilità, a lungo andare, deve far sentire la sua influenza sulla composizione quantitativa della bile. Il fatto è stato dimostrato con certezza per la colesterina biliare, in quanto viene in gran parte riassorbita dagli epitelî intestinali.

La questione dei rapporti fra colelitiasi ed alterato ricambio della colesterina, si riassume nello studio di tre ordini di fatti e cioè: 1°) dell'origine della colesterina della bile; 2°) delle condizioni fisiologiche e patologiche che fanno variare il tasso della colesterina nel sangue, con speciale riguardo a quei particolari stati fisiologici, come la gravidanza, ai quali è riconosciuta una speciale importanza nell'eziogenesi della litiasi; 3°) dei rapporti fra le variazioni della colesterina nel sangue e nella bile, se cioè ad un aumento o diminuzione del lipoide nel sangue, corrisponde, nelle suddette condizioni, un uguale o proporzionale variazione quantitativa di esso nella bile.

A queste tre questioni principali si connette lo studio dell'origine della colesterina dell'organismo nelle condizioni normali e patologiche nelle quali si verifica una variazione nella colesterinemia e del modo col quale la cellula epatica partecipa alla sua eliminazione.

Uno dei più strenui ed ostinati oppositori del legame esistente fra alterato ricambio della colesterina e calcolosi epatica fu il Naunyn, il quale, in base a ricerche personali e dei suoi allievi Kausch, Jankau e Thomas, giunse alla conclusione, che il tasso della colesterina nella bile è sempre costante ed indipendente dal ricambio generale o da una maggiore o minore introduzione di colesterina nell'organismo, sia coll'alimentazione, che per mezzo di iniezioni dirette in circolo o sotto cute. Su questi risultati formulò il concetto, più tardi accettato

dalla grande maggioranza degli autori, che la colesterina biliare non deve essere considerata, nè come un prodotto del ricambio generale, nè di una speciale funzione della cellula epatica, ma bensì come un prodotto locale, derivante dalle cellule epiteliali desquamate delle vie biliari ed in particolar modo della cistifellea.

Nel corpo delle cellule epiteliali desquamate si osservano numerose goccioline di aspetto grassoso, talora separate, talvolta riunite in piccole masse, che gradatamente si rendono libere dal corpo cellulare sotto forma di mielina allo stato fluido, che si versa nella bile, dove viene mantenuta in soluzione dai sali biliari alcalini, dai grassi e dai saponi. La presenza di queste goccioline grasse di colesterina, venne constatata da molti altri ricercatori che ne hanno dato, come ho già riferito a proposito dei processi di assorbimento dell'epitelio vescicolare, le interpretazioni più diverse; l'Aschoff, come abbiamo visto, le interpretò come dovute ad un fenomeno di assorbimento dei grassi e della colesterina contenuta nella bile, il Chauffard e la sua scuola invece, come un prodotto di secrezione. Ad ogni modo, prescindendo dalla discussione sulla funzione assorbente o secretoria degli epiteli delle vie biliari, colle conclusioni del Naunyn contrastarono decisamente i risultati sperimentali ottenuti da successivi ricercatori, sulle *variazioni della colesterina biliare in rapporto coll'alimentazione.* Il Goodmann, al quale appartiene il primo studio, veramente completo, sull'argomento, (1907), riuscì a provare, sperimentando sui cani operati di fistola biliare, che la quantità di colesterina della bile, per un certo grado indipendente dalla quantità di colesterina somministrata cogli alimenti, aumenta notevolmente colla somministrazione di principi nutritivi, ricchi di sostanze proteiche. A questo riguardo riuscirono completamente negative le iniezioni endovenose del lipoide, sciolto in ovoalbumina e lecitina. Il Goodmann credette quindi di dover attribuire l'aumento della colesterina nella bile, ad una azione stimolante esercitata dalle sostanze albuminoidi sulle cellule epatiche, capace di determinare un eccesso di secrezione biliare.

Roeman e Kusomoto, e più recentemente il Mc. Nee, servendosi dell'azione emolitica della toluilendiamina per aumentare il tasso della colesterina nel siero, messa in libertà dalla distruzione dei globuli rossi, poterono osservare, nei cani operati di fistola biliare, un aumento della colesterina nella bile, ed in quelli non fistolizzati un amento nelle feci. Dalle loro ricerche trassero la conclusione, che anche in condizioni normali la colesterina biliare deriva da quella certa quantità di eritrociti, che continuamente viene distrutta nel fegato.

Il Bacmeister, più recentemente, determinando la quantità giornaliera della colesterina biliare in quattro ammalati operati, uno di

colecistostomia, per una carcinoma della testa del pancreas, e tre di drenaggio dell'epatico, per calcolosi biliare, ha potuto stabilire: 1°) che l'eliminazione della colesterina biliare subisce di regola delle forti oscillazioni, in quanto diminuisce notevolmente subito dopo l'operazione, in contrapposto con una diminuzione, appena sensibile, della eliminazione biliare, quando cioè i processi infiammatori, come è lecito supporre, sono ancora molto intensi; 2°) che la quantità di colesterina eliminata aumenta notevolmente in seguito ad una dieta ricca di sostanze proteiche, nel mentre diminisce colla somministrazione di idrati di carbonio; in uno dei casi studiati, complicato a diabete, potè constatare una eliminazione di colesterina notevolmente superiore che negli altri. In base a questi fatti argomentò, che la sorgente della colesterina biliare, non si trova nelle vie biliari, ma nel fegato, e che la sua eliminazione è alle dirette dipendenze del ricambio generale e delle sue alterazioni.

Analoghe ricerche vennero fatte anche in Italia, specialmente per parte del Martiri, del D'Amato, ed assai recentemente di Fasiani. Il Martiri, malgrado la somministrazione di notevoli quantità di colesterina, in due ammalati portatori di fistola biliare, residuata ad una colecistectomia praticata per calcolosi, non ha potuto constatare alcun aumento nella colesterina biliare, malgrado la straordinaria quantità del lipoide somministrata ed anche assorbita, in quanto la colesterina eliminata colle feci non aumentò che di poco. L'autore non crede con questo di dover negare l'esistenza di rapporti quantitativi fra un'alimentazione ricca di lipoidi e la colesterina nella bile, in quanto si trattava, nelle sue esperienze, di individui, che per essere affetti da fistola biliare, da mesi perdevano colla bile una notevole quantità di colesterina, per cui " anche un eccesso di colesterina alimentare, doveva, con tutta probabilità, venire subito assorbito e fissato dai tessuti poveri ed avidi di questo necessario elemento biologico „.

Dalle ricerche del D'Amato in cani operati di fistola biliare, risultò, che ad un'alimentazione ricca di lipoidi, corrisponde un aumento lieve, ma costante, della colesterina nella bile, ma non mai proporzionale, nè alla grande quantità di colesterina ingerita, nè al grado dell'ipercolesterinemia che in tali casi si determina; lo stesso fenomeno si verificherebbe anche pei sali biliari. Il D'Amato è quindi indotto a ritenere, che la bile non può considerarsi come la sola via di eliminazione della colesterina alimentare, nè crede nemmeno sostenibile, che l'eccesso di colesterina ingerita possa in parte trasformarsi in acido colalico, come vorrebbe il Grigaut, dato l'aumento minimo subìto dai sali biliari nella bile, constatato nelle sue esperienze; la maggior parte della colesterina ingerita, deve, secondo

l'autore, subire un destino diverso, che ha bisogno di ulteriori indagini.

Le recenti esperienze del Fasiani, pure condotte in cani con fistola biliare, sulla determinazione comparativa del contenuto in colesterina del sangue e della bile, sotto l'influenza di diverse diete, diedero risultati più positivi, nel senso già indicato dal Bacmeister, e cioè: 1°) che la quantità di colesterina eliminata colla bile aumenta colla somministrazione del cibo dopo un periodo di digiuno ed è molto maggiore in seguito ad un pasto ricco di albumina o colesterina, che dopo un pasto ricco di idrati di carbonio; 2°) che a forti aumenti e diminuzioni nell'eliminazione della colesterina per la bile, corrispondono variazioni inverse nel contenuto di colesterina nel sangue. In base a quest'ultimo risultato ed al fatto, che nei cani con fistola biliare, sottoposti ad avvelenamento con florizina, osservò un progressivo aumento della colesterina nel sangue, al quale corrispondeva, con costante parallelismo, una diminuzione della colesterina nella bile, il Fasiani ritiene, contrariamente al D'Amato, che la colesterina ingerita viene in massima parte eliminata colla bile.

A questo proposito credo opportuno ancora ricordare una osservazione di Anitschkow e Chalatow, i quali poterono constatare una notevole quantità di cristalli di colesterina nella bile di un coniglio alimentato con una abbondante quantità di questa sostanza.

Coi risultati delle indagini clinica e sperimentale, di cui ho rapidamente ricordato soltanto le principali e più attendibili, la teoria di Naunyn, dell'esclusiva derivazione della colesterina biliare dagli epitelî della cistifellea, può ormai ritenersi completamente condannata. D'altra parte però, esistono dei fatti, oltre ai risultati già riferiti dal D'Amato, che non si accordano completamente coll'ipotesi dell'origine esclusivamente epatica della colesterina biliare. È noto infatti, come ho già accennato, che la bile vescicolare contiene una quantità di colesterina sensibilmente maggiore della bile epatica; ora, secondo alcuni autori, tale diversa proporzione non può essere assolutamente attribuita ad una concentrazione, che la bile subisce nella cistifellea, per un riassorbimento di liquido, in quanto, in condizioni normali (Galeotti e Fasola), le membrane degli organi di deposito (ad es. la vescica urinaria) sono impermeabili all'acqua.

Il Wakemann, in seguito ad iniezioni di soluzioni ad alto titolo di *sublimato corrosivo* e *ricina* nella cistifellea di animali, osservò, accanto ad un accentuato ispessimento delle pareti e ad una considerevole proliferazione e desquamazione dell'epitelio, un aumento notevole della colesterina nella bile, aumento che non si verificava coll'iniezione endocistica di *abrina* e di *tossina difterica*, le quali davano luogo a nessuna alterazione istologica. Sono questi dei fatti di

non facile contestazione, che in parte parrebbero appoggiare l'ip[illegible] di Naunyn e d'altra parte, l'Aschoff stesso, che fu uno dei suoi [illegible] accaniti demolitori, confessa che " la possibilità, che una parte della colesterina biliare possa derivare dalle cellule epiteliali, deve essere ammessa „.

Dal complesso di quanto ho esposto, ritengo si possa concludere, che la maggior parte della colesterina della bile è un prodotto del ricambio generale, elaborato o semplicemente eliminato dalla cellula epatica, ma che non si possa assolutamente escludere la derivazione di una parte di essa, sia pure molto piccola, anche dell'epitelio delle vie biliari, specialmente se in preda a processi infiammatorî.

Queste conclusioni risultano ancora più evidenti collo studio delle variazioni e dell'origine della colesterina nell'organismo. Ricerche sperimentali di Pribam sul coniglio, di Gardner sul coniglio e sul gatto, di Grigaut, Bacmeister e Havers, e Fasiani sul cane, hanno dimostrato, che in seguito ad una alimentazione molto abbondante e ad un aumento nella somministrazione di alimenti ricchi di colesterina e albumina, corrisponde quasi costantemente un aumento della colesterina nel sangue. Il Grigaut ha inoltre potuto osservare, che una ipercolesterinemia di grado notevole può manifestarsi anche con un regime alimentare normale riguardo alla colesterina, ma molto ricco di sostanze grasse, ciò che non si può spiegare, che ammettendo la formazione di una certa quantità di colesterina a spese dei grassi ingeriti. Tutti questi fenomeni vennero constatati anche nell'uomo dal Bacmeister, da Widal, Weil e Laudat.

Nell'uomo, in condizioni fisiologiche, il tasso della colesterina non varia per influenza della fatica, del riposo o del sonno, e, con un regime normale, tende sempre a mantenersi costante.

Tutti questi fatti, che ho creduto opportuno esporre, sia pure rapidamente, in quanto contribuiscono ad illustrare la tanto dibattuta questione della " *diatesi colesterinica* „, permettono di concludere, che realmente esiste una *ipercolesterinemia alimentare*, la quale però, al contrario dell'ipercolesterinemia patologica, è transitoria e scompare rapidamente colla cessazione del regime alimentare che l'ha prodotta; molto probabilmente anch'essa dipende da un fattore individuale, in quanto può presentare variazioni da individuo ad individuo, sia rispetto al grado, che al modo di manifestarsi.

Una dimostrazione diretta dell'influenza del regime alimentare sulla colesterina, è stata pure data dalle indagini comparative sul tasso della colesterina nel siero di sangue di diversi animali. Il Grigaut potè constatare, che nei carnivori il tasso della colesterina nel sangue è sempre superiore a quello che si riscontra negli erbivori; tale constatazione venne confermata da ricerche di Weltmann e Biach,

ed assai recentemente dal Rotschild, per cui si può concludere, che il tasso della colesterinemia è in generale tanto più alto nei diversi mammiferi, quanto maggiore è la quantità di colesterina e di grassi contenuti nel loro regime alimentare medio.

Un fatto analogo, almeno da quanto parrebbe risultare dagli studi più recenti, si verificherebbe anche per le diverse razze umane. Il Langen, assai recentemente, avrebbe constatato, che. negli indigeni degli Indie Olandesi, dediti ad un'alimentazione precipuamente vegetariana, il tasso medio della colesterina nel siero e nella bile è assai minore, di circa la metà, del valore medio riscontrato negli Europei; lo stesso reperto sarebbe stato osservato anche nei Giapponesi (Myake e Toida). Non si può ancora affermare, in modo assoluto, se tale ipocolesterinemia e conseguente ipocolesterinia biliare debbano attribuirsi al diverso genere di alimentazione, piuttosto che ad una caratteristica di razza; sta però il fatto, molto importante dal punto di vista della patogenesi della calcolosi epatica, in quanto contribuisce a confermare i rapporti fra litiasi e ricambio della colesterina, che sia nei Giapponesi, che negli indigeni delle Indie Olandesi, non solo la calcolosi è assai più rara che negli Europei, ma differisce anche notevolmente pei suoi caratteri chimici, in quanto i calcoli di colesterina pura od a prevalenza colesterinica, sono molto rari, quasi eccezionali, in confronto a quelli pigmentarî.

È possibile mettere in relazione tutti questi fatti, desunti dallo studio sperimentale, circa i rapporti fra regime alimentare e colesterinemia, con quelli constatati dall'osservazione clinica riguardo all'influenza del genere dell'alimentazione sullo sviluppo della calcolosi? La possibilità di una tale relazione, credo possa, se non affermata, essere presa in seria considerazione. Molti clinici, antichi e moderni, hanno ammesso, come fattore eziologico della litiasi, l'alimentazione azotata troppo copiosa (Frerichs), l'eccessiva introduzione di grassi (Barth e Besnier), l'uricemia, la polisarcia (Cardarelli, Grocco) ecc.; Chauffard riferisce il caso di una colica biliare scoppiata improvvisamente in una giovinetta, che per tre mesi di seguito aveva ingerito, ogni giorno, ed a scopo ricostituente, undici tuorli d'uovo, contenenti all'incirca gr. 2.75 di colesterina. Ora, è lecito ammettere, in base allo studio dell'ipercolesterinemia alimentare, che appunto l'eccessiva e continuata alimentazione con albuminoidi e con grassi o con sostanze ricche di colesterina, possa determinare una ipocolesterinemia stabile, la quale, come ho già accennato, è attualmente considerata come uno dei fattori più importanti, fors'anche fondamentale, della litiasi ed in particolar modo di quella asettica colesterinica. Ricorderò, a questo proposito, che il Chalatow ha comunicato, assai recentemente, di aver constatato nella cistifellea di ratti alimentati con

abbondanti quantità di colesterina, piccole concrezioni appunto costituite esclusivamente da questa sostanza.

***

Ancora più importante, nei riguardi del problema diatesico della litiasi, è lo studio *della colesterinemia in particolari stati fisiologici, quali la gravidanza, il puerperio, la menopausa, ed in alcune affezioni morbose, come il tifo e le malattie infettive in genere,* che l'osservazione clinica ha dimostrato come fattori eziologici molto importanti della calcolosi epatica.

Tocca senza dubbio il merito allo Chauffard di aver promosso una lunga serie di studi sul ricambio colesterinico nelle gravide e di aver dimostrato, che la gravidanza si accompagna costantemente ad una ipercolesterinemia. Le ricerche eseguite da Guy Laroche e Grigaut in 112 donne gravide, hanno infatti stabilito, che in un primo periodo, compreso fra l'inizio dello stato gravidico ed il settimo mese, il tasso della colesterina nel sangue è inferiore al due per mille, nella metà circa dei casi, e che negli ultimi due mesi si verifica un aumento quasi costante (in 30 casi sopra 32), con un valore medio di gr. 2.50 $^{0}/_{00}$. A parto espletato, la colesterinemia si abbassa piuttosto rapidamente, per raggiungere di nuovo, dopo pochi giorni, il valore segnato negli ultimi due mesi e non ritorna alla norma che dopo un periodo variabile da 40 a 60 giorni. L'allattamento, l'età della gravida ed il numero delle gravidanze pregresse, non sembrano esercitare influenza alcuna sull'ipercolesterinemia gravidica, sia riguardo alla sua intensità, che alle sue oscillazioni. Cause di ipocolesterinemia transitoria possono essere le mestruazioni ed in particolar modo la menopausa.

A conclusioni identiche giunsero l'Hermann e Neumann con indagini quasi contemporanee a quelle dello Chauffard ed assai più recentemente il Klinkert, il quale, in 29 casi di gravidanza normale, potè constatare una ipercolesterinemia costante, di alto grado, dal settimo al nono mese e nei due mesi successivi al parto.

Pure allo Chauffard ed ai suoi allievi Guy Laroche, Grigaut, Ch. Richet e Flandin, si devono le prime e più complete indagini sulla variazione della colesterina nelle diverse malattie e più specialmente *in quelle infettive* e *nelle affezioni epatiche.*

Nelle malattie infettive, due fattori sembrano essenzialmente influire sul tasso della colesterina nel sangue, e sono l'intensità e la durata dell'infezione, per cui, nel corso di una stessa infezione, si osserva generalmente un notevole polimorfismo della curva colesterinemica. In generale, nelle infezioni lievi, il tasso della colesterina è poco o punto modificato, nel mentre invece, nelle infezioni di media gravità, in specie se di lunga durata, ad una

ipocolesterinemia nel periodo di stato, corrisponde una *ipercolesterinemia*, più o meno accentuata, nel periodo di defervescenza e nella convalescenza.

La febbre tifoide, i cui rapporti colla litiasi sono noti e con certezza dimostrati dalla clinica, rappresenta la malattia *infettiva-tipo* a reazione ipercolesterinemica prolungata; all'ipocolesterinemia del periodo febbrile, succede una ipercolesterinemia, che coincide coll'inizio della defervescenza, dopo la quale aumenta rapidamente per mantenersi elevata per tutta la durata della convalescenza; in ultima analisi *il convalescente da tifo sarebbe un ipercolesterinemico.* Ora, se, come commenta lo Chauffard, si considera, che i primi sintomi della calcolosi che succede ad una febbre tifoide si manifestano generalmente durante la convalescenza e che i calcoli trovati in simili casi sono in prevalenza costituiti da colesterina, è lecito supporre l'esistenza di un rapporto fra ipercolesterinemia e calcolosi postifica, rapporto che per analogia non si può escludere anche per tutti i casi di colelitiasi che si verificano in seguito a malattie infettive, come ad esempio la scarlattina e la polmonite, che presentano una variazione colesterinemica analoga, sebbene meno costante, a a quella del tifo. In altre parole, se il bacillo di Eberth nella bile favorisce la formazione dei calcoli, ciò dipenderebbe in parte anche dell'ipercolesterinemia.

Un aumento della colesterina nel sangue venne pure osservata in altre affezioni morbose, quali il diabete, le nefriti croniche e, secondo alcuni autori, anche nell'arteriosclerosi, ma sopratutto, ciò che più ci interessa da vicino, nelle affezioni epatiche che si accompagnano a disturbi della secrezione biliare e nella colelitiasi.

Nella maggior parte degli itteri da ritenzione (Grigaut, Chauffard, Flandin, F. T. Gorham e V. C. Myers) l'ipercolesterinemia è quasi costante; però, se abitualmente esiste un certo parallelismo fra il tasso della colesterina nel sangue e il grado di ritenzione degli altri elementi componenti la bile, tale rapporto non è tuttavia necessario, in quanto nell'ittero da ritenzione l'ipercolesterinemia può mancare, malgrado la intensità della bilirubinemia e della colalemia, nel mentre può esistere in alto grado in ammalati con ittero molto lieve e nei litiasici senz'ittero. Tale dissociazione fra gli elementi costituenti la colemia non può considerarsi come un fenomeno dipendente da un fattore di natura meccanica, che nel fegato si oppone ad una normale circolazione della bile, ma come l'effetto di un intervento attivo della cellula epatica; ho creduto opportuno di accennare a questo fatto, perchè, come vedremo più avanti, contribuisce a chiarire la tanto discussa questione sul passaggio della colesterina dal sangue nella bile.

Nella litiasi, l'ipercolesterinemia sarebbe, secondo la scuola di Chauffard, un fatto costante; sopra 56 ammalati di calcolosi epatica, studiati nella sua clinica, in 52 il tasso della colesterina nel sangue risultò superiore a gr. 2 per mille, fino a raggiungere, in alcuni casi, la cifra elevatissima di gr. 5,60‰ e ciò, non soltanto in quelli con ittero da ritenzione, ma anche in altri con ittero molto lieve, appena percettibile o del tutto assente.

Henes, più recentemente, in 16 ammalati affetti da calcolosi senz'ittero trovò dei valori ancora superiori, pari ad una media di gr. 4.06‰, con un minimo di gr. 2,10‰ ed un massimo di gr. 9,49‰. Dalle indagini di Klinkert risulterebbero invece valori superiori alla norma nelle forme decorrenti con ittero e cifre quasi normali in quelle senza.

Rotschild e Rosenthal sono pure concordi nel ritenere, che generalmente l'ipercolesterinemia è più accentuata quando c'è itterizia; di più, riferiscono di averne constatata in alcuni casi la persistenza anche in seguito alla colecistectomia. Nei rari casi nei quali la colesterinemia si mantiene entro limiti normali, ritengono sia lecito supporre la preesistenza di una ipercolesterinemia, che si è automaticamente ridotta in seguito alla formazione dei calcoli.

Risultati analoghi a quelli pubblicati dalla scuola di Chauffard e dall'Henes, vennero ottenuti in recenti ricerche del Fasiani, relative a 26 ammalati di litiasi, di cui 14 accertati al tavolo operatorio. I valori più alti, che si aggirano attorno al 3‰, corrisposero ai casi nei quali la cistifellea estirpata non presentava lesioni anatomiche e dove clinicamente non esistevano precedenti infiammatorî; la gravità, la durata della malattia, l'esistenza di pregressi periodi itterici e la vicinanza o meno dell'accesso colico, non sembrano, secondo il Fasiani, esercitare influenza alcuna sul grado della colesterinemia. Ancor più recentemente, l'ipercolesterinemia nella litiasi venne confermata dagli studi di Fedeli, Sotti e Torri.

Dal complesso di tutte queste ricerche, ritengo si possa concludere *per l'esistenza, nella colelitiasi, di uno stato biologico particolare, rappresentato dall'ipercolesterinemia,* la cui constatazione è, secondo Henes e Chauffard, così costante, da poter servire in clinica come ottimo elemento per la diagnosi differenziale fra colecistite calcolosa ed ulcera pilorica o duodenale.

Ma vi sono ancora altri fatti che contribuiscono a questa conclusione; le ricerche istochimiche eseguite dallo Chauffard e da Guy Laroche, colla reazione di Liebermann, hanno dimostrato, che la sostanza specifica dei depositi cutanei che si osservano nello xantelasma è la colesterina e che nei xantelasmatici esiste un notevole aumento del lipoide nel sangue, reperti che vennero pure confermati

più recentemente dal Klinkert e dal D'Amato. Ora lo xantelasma venne spesso segnalato, non soltanto negli itterici e specialmente negli itteri da ritenzione, ma anche negli individui affetti da colelitiasi. Ma vi ha di più; in una serie di biopsie praticate dal Flandin in frammenti di cute prelevata dall'angolo palpebrale interno (1), la reazione di Lieberman, appena sensibile negli individui normali, svelò la presenza di colesterina, in notevole quantità, in ammalati di litiasi con ipercolesterinemia.

Nella colelitiasi si avrebbe quindi, oltre all'aumento della colesterina nel sangue, *una tendenza ai depositi del lipoide nei tegumenti cutanei,* sia rappresentata dallo xantelasma, che svelabile colle reazioni istochimiche ricordate.

Ricerche molto dimostrative al riguardo, eseguite da Biscons e Rouzaud hanno concluso, che negli ammalati di litiasi con ittero, sottoposti al trattamento idrominerale di Vichy, si verifica una sensibile riduzione, spesso fino alla norma, del tasso della colesterinemia, ciò che venne anche recentemente constatato da Fedeli e Torri per le acque di Montecatini.

Al termine dell'esposizione di tutta questa congerie di studi sulle variazioni patologiche della colesterinemia, che ho cercato di riassumere nel modo più rapido e più completo possibile, ci si trova d'innanzi a due dati di fatto della massima importanza e cioè, che nella gravidanza, nel tifo e nelle malattie infettive in genere, che tanta parte hanno nell'eziogenesi della calcolosi epatica, esiste una ipercolesterinemia, e che l'ipercolesterinemia è costante nella litiasi. Se si considera, che uno degli elementi principali che entrano nella costituzione dei calcoli biliari è la colesterina, la quale, specialmente nelle forme di litiasi successive alla gravidanza ed alla febbre tifoide, rappresenta il costituente principale, se non essenziale, del calcolo, riesce logico ammettere l'esistenza di un rapporto o legame biologico fra gravidanza e litiasi, fra tifo e litiasi, con ogni probabilità rappresentato dall'aumento della colesterina nel sangue.

Ecco la conclusione veramente geniale ed intuitiva dello Chauffard nei riguardi del fattore diatesico, tanto discusso della calcolosi, in seguito accettata e sostenuta dall'Aschoff e dalla sua scuola e che va sempre più incontrando, malgrado si presti ancora a qualche obbiezione, il favore della clinica. Credo si possa infatti, asserire, che l'ipercolesterinemia rappresenti il punto nel quale convergono la patogenesi clinica e la patogenesi sperimentale.

---

(1) Riguardo alla predisposizione regionale per lo xantelasma e per i depositi di colesterina in genere nella cute dell'angolo interno dell'occhio, la ricca vascolarizzazione ed il traumatismo minimo, ma costante, dovuto all'ammiccamento palpebrale, sarebbero, secondo lo Chauffard, l'una, la causa di un maggior afflusso di colesterina, l'altro un fattore funzionale di fissazione.

Rimane ancora a stabilire il determinismo d'azione dell'ipercolesterinemia nella genesi dei calcoli, a dimostrare cioè, se all'eccesso di colesterina che si verifica nel sangue, nelle suddette condizioni fisiologiche e patologiche, corrisponde un aumento della colesterina nella bile vescicolare ed in quali proporzioni. La dimostrazione rigorosamente obbiettiva dell'esistenza di un tale rapporto manca per ora, per cui ci si deve accontentare di alcuni pochi dati ai quali non può essere riconosciuto che un valore relativo e di confronto. L'analisi chimica della bile vescicolare nell'uomo, non può essere praticata che all'autopsia ed in occasione di interventi chirurgici e quindi in condizioni anormali, oppure su bile proveniente da una fistola biliare, sottratta a quei processi di concentrazione, non ancora bene conosciuti, ma che con tutta probabilità essa subisce durante il suo soggiorno nella cistifellea, e che ne modificano la composizione chimica, nei rapporti quantitativi.

Riguardo alle variazioni quantitative che subisce la colesterina nella bile per influenza dell'alimentazione, mi riferisco a quanto ho già detto a proposito della sua origine; dal complesso degli studi ricordati è stato dimostrato, che, salvo rare eccezioni, all'*ipercolesterinemia alimentare corrisponde un aumento della colesterina eliminata colla bile, con un sensibile rapporto di proporzionalità.* Rimane quindi a dimostrare, se un tale rapporto si verifica anche per l'ipercolesterinemia patologica e più precisamente, se nella gravidanza, nel tifo e nella colelitiasi avviene il passaggio della colesterina dal sangue nella bile, in quali proporzioni e sotto quale forma.

Sidney Pierce, sotto l'autorevole direzione di Aschoff e di Windaus, per il primo eseguì il dosaggio della colesterina contenuta nella bile vescicolare di una primipara, morta di eclampsia dieci ore dopo il parto, ottenendo una cifra pari a gr. 2,77‰, per la colesterina libera e di gr. 0,20‰ per quella combinata; se a tale risultato non poteva venir riconosciuto un valore assoluto, era però possibile attribuirvi un attendibile valore di confronto, in quanto lo stesso autore, coll'analisi della bile cadaverica di altri 23 individui morti per affezioni diverse, constatò, che il tasso della colesterina era più basso del normale, in alcuni casi di malattie infettive nelle quali si poteva supporre che la colesterina nel sangue fosse diminuita.

Il Mc. Nee (1913) ebbe occasione di dosare la colesterina biliare di tre donne gravide, morte, l'una per tubercolosi polmonare al quarto mese di gravidanza, la seconda per aborto al quinto mese e la terza per affezione cardiaca, al sesto; in tutti e tre i casi risultò una notevole ipercolesterinia, con un tasso medio di gr. 6,21‰; come termine di confronto riferì la cifra di gr. 1,58‰ in un Basedowiano morto in seguito a tiroidectomia.

Queste ricerche furono controllate dal Grigaut coll'analisi di una bile di donna morta durante il parto per emorragia, il cui contenuto in colesterina risultò di gr. 7,50‰. Il Fasiani, molto più recentemente, in perfetto accordo coi risultati degli autori precedenti, trovò pure una quantità di colesterina superiore al normale nella bile vescicolare di tre donne morte in seguito ad aborto.

Benchè, come ripeto, le cifre ottenute coll'analisi della bile cadaverica non possano avere un valore assoluto, pure il fatto, che un aumento così notevole della colesterina è stato constatato soltanto in donne gravide, depone per una aumentata eliminazione del lipoide colla bile; perciò i risultati delle indagini ricordate, malgrado ancora molto scarsi, parlano in favore *di un rapporto quantitativo diretto fra ipercolesterinemia gravidica ed ipercolesterinia biliare.*

La stessa dimostrazione, ch'io mi sappia, non è ancora stata data per l'ipercolesterinemia nel tifo, e soltanto con scarsissime prove, di dubbia attendibilità, per quella che si verifica nella colelitiasi. Una percentuale altissima di colesterina sarebbe stata trovata dal Kausch (1) nella bile di cistifellee contenenti calcoli biliari, appartenenti ad individui, che, con tutta probabilità, dovevano aver presentato fatti colemici e quindi anche ipercolesterinemia.

Il Mc. Nee riferisce il caso di una donna, di età molto avanzata, morta per peritonite da perforazione, nella quale, all'analisi della bile raccolta dalla cistifellea, contenente numerosi calcoli a faccette, trovò la cifra veramente enorme di gr. 9,75‰ di colesterina libera.

Se tali reperti potessero venire confermati da ricerche più estese, l'importanza dell'ipercolesterinemia di fronte al problema della patogenesi della litiasi riceverebbe una conferma di grande valore. È però bene osservare, che date le profonde alterazioni cui va soggetta la bile vescicolare nelle colecistiti calcolose, molto spesso mancante od in gran parte sostituita da essudato, quasi sempre commista a muco ed a pus, i risultati relativi alle analisi quantitative della colesterina non potrebbero avere che un valore molto relativo; a questo fatto, con ogni probabilità, è da attribuirsi la causa dello scarso numero delle ricerche finora eseguite. Ad ogni modo, sia per i risultati delle indagini ricordate, sia per analogia con quanto è stato dimostrato per la gravidanza e per l'ipercolesterinemia alimentare, *un rapporto diretto fra ipercolesterinemia ed il contenuto di colesterina nella bile può essere ammesso, come probabile, anche per la colelitiasi.*

---

(1) Riporto questa citazione dell'articolo del Martiri " Contributo alla conoscenza della colesterina biliare nell'uomo , pubblicato nella *Rivista critica di Clinica Medica* N. 13-30, marzo 1912, non essendomi stato possibile rintracciare il lavoro originale.

Le conoscenze nostre sull'origine e l'eliminazione della colesterina nell'organismo, sono ancora così incerte e frammentarie, che non è possibile, per ora, dare al reperto dell'ipercolesterinemia nella colelitiasi e negli stati patologici ad essa predisponenti un significato preciso, nè stabilire quindi, con sufficiente esattezza, il suo determinismo patogenetico. Le indagini al riguardo sono state molto numerose, ma i risultati altrettanto incerti e non sempre concordi.

Ogniqualvolta, in condizioni patologiche, è dimostrabile una ipercolesterinemia, è necessario, per poterne spiegare la causa determinante, ricorrere a due ipotesi: o la colesterina già esistente nell'organismo od introdotta per mezzo dell'alimentazione non viene più eliminata come normalmente, sia per alterazioni della funzione escretoria o secretoria del fegato, che per una modificazione subìta dalla colesterina nella sua costituzione, tale da rendere inadatta la cellula epatica, inalterata, alla sua eliminazione, oppure una quantità maggiore di colesterina viene prodotta nell'organismo e versata in circolo dai normali depositi fisiologici o centri di produzione; in ultima analisi si può trattare di una ipercolesterinemia da *ritenzione* o da *ipergenesi*.

Secondo lo Chauffard e la sua scuola (Grigaut, Guy Laroche, Flandin ecc.), l'ipercolesterinemia nella gravidanza sarebbe dovuta ad una ipergenesi colesterinica di origine endogena, con centro d'origine nelle ghiandole endocrine ed in particolar modo nelle surrenali e nel corpo luteo, nel mentre nelle affezioni epatiche e specialmente negli itteri da ritenzione e nella calcolosi, sarebbe da considerarsi come una ipercolesterinemia da ritenzione.

Molto si è detto e molto si è discusso sull'origine e sulla sorte della colesterina nell'organismo, senza però venire ad una conclusione scientificamente accettabile. Carpenter considera la colesterina come un prodotto di disintegrazione della sostanza nervosa, destinato alla produzione di energia calorifica e ad essere eliminato dall'organismo, nel mentre Lehmann ne attribuisce la formazione alla ossidazione dei grassi. Il Myalhe ne ammetterebbe invece, come più probabile, la sua origine per una trasformazione delle sostanze albuminoidi, per un rallentamento dei processi di ossidazione.

Secondo il Flint, che fu il primo autore che studiò a fondo l'argomento, la colesterina sarebbe un prodotto escrementizio, originato in gran parte da un processo di disassimilazione del tessuto nervoso centrale e periferico; la colesterina così formata, verrebbe separata dal sangue per mezzo del fegato e versata colla bile nell'intestino, dal quale sarebbe eliminata sotto forma di stercorina. Il Flint formulò queste conclusioni in seguito alla constatazione, che il sangue della vena giugulare e delle vene periferiche contiene

maggior quantità di colesterina di quello della carotide, e che il sangue delle vene sovraepatiche ne contiene meno di quello raccolto dalla vena porta; il sangue, arricchitosi di colesterina attraversando il sistema nervoso, la abbandonerebbe in gran parte circolando attraverso al fegato. Questa ipotesi fu dimostrata erronea dalle ricerche di Grigaut e Laroche, i quali, dosando il lipoide nel sangue raccolto dalle vene e dalle arterie, dalla vena porta e dalle sovraepatiche, nei cani e nei cavalli, trovarono dei valori sensibilmente costanti; il sistema nervoso quindi, più che un centro di origine, dovrebbe rappresentare un centro di fissazione della colesterina.

Il Rotschild, assai recentemente, ha sostenuto che la colesterina non si forma per sintesi intraorganiche, ma che tutta o per lo meno in massima parte, deriva da quella introdotta coll'alimentazione. La colesterina libera, eterizzata nel canale intestinale ed assorbita dai linfatici, passa in seguito nel sangue e con questo viene distribuita, in diverse proporzioni, alle cellule dei diversi tessuti. In seguito ai processi di disintegrazione, ai quali gli elementi cellulari vanno fisiologicamente e continuamente soggetti, essa viene riversata nel circolo sanguigno e trasportata nel fegato, donde, per un processo di parziale deeterizzazione, ritorna, per mezzo della bile, nel canale intestinale sotto forma di colesterina libera; quivi verrebbe rieterizzata e riassorbita dai linfatici.

Come risulta dalle principali teorie alle quali ho accennato, con tutta probabilità, alla colesterina circolante debbono attribuirsi diverse origini e cioè una *esogena alimentare* e l'altra *endogena,* che senza dubbio deve essere la più importante, quando si consideri la grande sproporzione, che si verifica, in certi stati patologici, fra l'aumento considerevole della colesterina circolante e la quantità minima introdotta coll'alimentazione.

Esistono degli organi ghiandolari, come il corpo luteo e le capsule surrenali, molto ricchi di colesterina, la cui quantità è soggetta a variazioni, in alcuni stati patologici (infezioni, malattie del ricambio) ed in particolari condizioni fisiologiche, come la gravidanza; fu appunto in base a questa constatazione, che lo Chauffard formulò l'ipotesi dell'*ipercolesterinemia da ipergenesi nella gravidanza.*

Il corpo luteo è da considerarsi come una ghiandola endocrina temporanea, ad evoluzione periodica; ricerche istochimiche di Mulon, proseguite da Laroche e Flandin, e le analisi quantitative di Grigaut, eseguite sul corpo luteo di alcuni animali e specialmente della vacca e della troia, hanno dimostrato, che il suo contenuto in colesterina è variabile in rapporto alle diverse fasi dell'evoluzione ch'esso subisce durante la gravidanza; la quantità in peso del lipoide è tanto

maggiore, quanto più il corpo luteo si avvia verso la sua fase regressiva. Allo stato di maturazione ed all'inizio del periodo di regressione, la colesterina vi si accumulerebbe per uscirne poi come un prodotto di secrezione interna nel periodo in cui si atrofizza, fino ad essere sostituito da un piccolo nodulo fibroso. Ora, è appunto a questo periodo di regressione atrofica e quindi dell'attività secretiva del corpo luteo, che nella gravidanza corrisponde l'aumento della colesterina nel sangue.

D'altra parte, osserva il Grigaut, le cellule del corpo luteo presentano, all'esame istologico, tutti i caratteri di organi ghiandolari molto attivi, che permettono di escludere ch'esso possa funzionare da semplice organo di deposito, sprovvisto di attività secretoria nei riguardi della colesterina.

Nella produzione dell'ipercolesterinemia gravidica, bisogna riservare una parte ancora più importante alle surrenali, ghiandole assai ricche di colesterina, e che, durante la gravidanza (Stoerk, V. Haberer, Thomas, Albrecht), sono sede di una manifesta ipertrofia, che coincide con una iperfunzione dell'organo, specialmente negli elementi costituenti la sostanza corticale. Gottschau, Alezais e Guieysse, nelle surrenali di coniglie gravide hanno infatti constatato un notevole aumento delle granulazioni grassose, normalmente visibili negli elementi cellulari della zona spongiosa e fascicolata, che accurate ricerche istochimiche di Albrecht e Weltmann hanno dimostrato come costituite, in gran parte, da eteri della colesterina. Un notevole aumento della colesterina nelle surrenali venne pure osservato dal Landau, in tre donne gravide, nelle quali il Mc. Nee già aveva trovato un notevole aumento del lipoide nella bile.

D'altra parte, secondo Grigaut e Chauffard, a dimostrare l'esistenza di un intimo rapporto fra colisterinemia e funzione delle ghiandole surrenali, contribuirebbe anche il fatto, che nel morbo di Bright è dimostrabile un parallelismo perfetto fra ipercolisterinemia ed aumento della colesterina nelle surrenali, mentre nelle malattie infettive, in coincidenza coll'ipocolesterinemia, si verificano, a loro carico, fatti degenerativi, associati ad una forte diminuzione del lipoide contenuto nella loro sostanza corticale, fino alla scomparsa completa.

La questione venne anche affrontata sperimentalmente colla surrenalectomia monolaterale e bilaterale nei cani. In seguito alla prima, si osserverebbe, secondo il Grigaut, una ipercolesterinemia transitoria, della durata di circa due settimane, alla quale fa riscontro una ipertrofia notevole della capsula rimasta, con fenomeni di aumentata attività funzionale e considerevole aumento dei lipoidi endocellulari, constatabile all'esame istologico. Scartata, in base ai

risultati di numerose indagini, la possibilità che l'ipercolesterinemia osservata potesse attribuirsi all'azione dell'anestetico, al regime alimentare postoperatorio, al traumatismo operativo ecc., il Grigaut ritiene si debba considerarla come la conseguenza dell'ipertrofia compensatoria della ghiandola rimasta, accompagnata da una eccessiva elaborazione di colesterina, con successivo aumento della sua secrezione. A sostegno di questa dimostrazione, lo stesso autore riferisce di non aver potuto constatare alcuna variazione nel tasso della colesterinemia colla surrenalectomia bilaterale, pur ammettendo la poca attendibilità di detto reperto, data la breve sopravvivenza degli animali decapsulati.

Ecco brevemente riassunti gli elementi sui quali si fonda la teoria svolta dalla scuola di Chauffard sul determinismo dell'ipercolesterinemia nella gravidanza, teoria che venne vivamente combattuta dall'Aschoff e Bacmeister. Anzitutto, sostiene il Bacmeister, che il corpo luteo e le ghiandole surrenali debbano essere considerati come organi di produzione e di secrezione della colesterina, non è ancora dimostrato in modo certo; Aschoff, Landau, Wacker ed Hueck hanno dato la dimostrazione istologica, che l'aumento di colesterina, che si verifica nelle surrenali, nelle condizioni ricordate, non è già dovuto ad una formazione locale, ma ad un accumulo di quella circolante nel sangue, cosicchè, ovaio e surrenali non rappresenterebbero un centro di produzione, ma degli organi di deposito, dai quali, secondo i bisogni dell'organismo e le circostanze, la colesterina viene versata nel sangue. Gli stessi autori riuscirono pure a dimostrare, che quando il sangue si arricchisce in colesterina si verifica bensì un accumulo di essa nelle surrenali, ma soltanto come fenomeno secondario. Come si vede, i risultati delle ricerche di Grigaut non possono venire accettati senza molte riserve; oltre a ciò, i dati raccolti dal Bacmeister in uno studio sperimentale, tenderebbero a dimostrare l'ipercolesterinemia gravidica come un fenomeno di ritenzione. L'autore si servì di una cagna con fistola biliare, resa gravida due mesi dopo l'operazione subìta, durante i quali venne dosata giornalmente la quantità di colesterina nella bile; essendo risultato, dalle determinazioni comparative nel sangue e nella bile, che durante il periodo della gravidanza, al progressivo aumento della colesterina nel sangue, corrisponde una progressiva diminuzione di quella eliminata colla bile e che, a parto espletato, diminuisce in modo critico la colesterina nel sangue, nel mentre aumenta, in quantità notevole, quella della bile, il Bacmeister si credette autorizzato ad affermare, che l'ipercolesterinemia gravidica è dovuta a ritenzione del lipoide e non già ad ipergenesi. La causa di detta ritenzione sarebbe da ricercarsi o nella cellula epatica, che

in virtù di modificazioni, tuttora sconosciute e non dimostrabili, ostacola in parte l'eliminazione della colesterina, oppure in una modificazione chimica subìta da quest'ultima, per la quale diventa inadatta ad attraversare il filtro epatico. Quale delle due ipotesi sia da preferirsi è difficile dire: forse la più attendibile è la prima, in quanto i risultati degli studi sull'origine della colesterina biliare e della ipercolesterinemia alimentare autorizzerebbero a considerare la ghiandola epatica come l'organo regolatore per eccellenza del ricambio della colesterina nell'organismo, nel quale ne mantiene un giusto equilibrio per mezzo della secrezione biliare.

Da quanto ho esposto, il problema del determinismo dell'ipercolesterinemia della gravidanza risulta assai complesso e tutt'altro che definito, in quanto militano delle buone ragioni, sia a favore dell'ipotesi dell'ipergenesi, che della ritenzione.

Sulle cause dell'ipercolesterinemia tifica e delle malattie infettive in genere, nulla si conosce per ora di positivo, poichè mancano indagini al riguardo; perciò non è possibile che formulare delle ipotesi. Dallo studio comparativo della curva termica e di quella della colesterinemia, sarebbe lecito supporre, che l'ipercolesterinemia debba coincidere coi processi d'immunizzazione; a questo riguardo sono molto dimostrativi gli studi di Rouzaud e Cabanis, i quali hanno constatato, nel corso delle vaccinazioni antitifiche, una reazione ipercolesterinica molto accentuata per le due prime iniezioni, assai più debole per la terza e nulla per la quarta. Ora, se si considera la sempre maggiore considerazione che vanno acquistando i lipoidi, e specialmente la colesterina, riguardo ai processi d'immunizzazione, l'ipercolesterinemia tifica si potrebbe interpretare come una reazione immunitaria alla quale l'organismo provvede con una ritenzione del lipoide, probabilmente determinata dalla cellula epatica che si oppone alla sua eliminazione.

Molto oscura e molto complessa riesce l'interpretazione dell'ipercolesterinemia nella colelitiasi, sia riguardo alle sue cause, che alla sua influenza nella genesi dei calcoli.

Una ipergenesi di colesterina con focolaio di origine nelle ghiandole surrenali parrebbe da potersi completamente escludere, dato che tutte le indagini istologiche e chimiche, finora conosciute, hanno dimostrato, che nell'ittero da ritenzione, come nelle altre affezioni epatiche (calcolosi, con e senza ittero, carcinoma del fegato, carcinoma e litiasi biliare), il tasso della colesterina surrenale è notevolmente abbassato.

Non potendosi neppure invocare come causa una eccessiva introduzione di colesterina coll'alimentazione, elemento variabile e trascurabile in questo genere di ammalati, data la dieta alla quale

solitamente sono assoggettati, è necessario considerare l'ipercolesterinemia, sia degli itterici, che dei litiasici. come un ipercolesterinemia da ritenzione, la cui causa ultima starebbe in una alterazione di funzione della cellula epatica. Due fatti, uno di indole clinica, l'altro sperimentale, parlano decisamente in favore di questa ipotesi.

Nei comuni casi d'ittero da ritenzione e da ostruzione calcolosa (Grigaut, Chauffard, Laroche) si verifica la comparsa della ipercolesterinemia colla soppressione dell'eliminazione biliare attraverso all'intestino e la sua graduale scomparsa col ristabilirsi di detta funzione; nei cani operati di legatura bassa del coledoco, avviene un notevole aumento della colesterina nel sangue, parallelo alla ritenzione della bilirubina e dei sali biliari, e ciò senza che possa venire dimostrato alcun aumento del lipoide, sia nel fegato, che nelle surrenali.

Nel corso di tutte queste indagini, emerse pure un altro fatto di notevole importanza (Grigaut), che cioè, nei casi d'ittero da ostruzione calcolosa, operati di fistola biliare, in seguito alla rapida diminuzione del contenuto colesterinico nel sangue, non compare nella bile che una piccola quantità della colesterina scomparsa dall'organismo; ciò farebbe supporre, che gran parte della colesterina del sangue si elimina, in simili casi, attraverso al fegato, sotto forma di un prodotto di trasformazione, che, secondo il Grigaut, sarebbe *l'acido colalico*, il nucleo acido degli acidi biliari, che appunto si formano per aggiunta della taurina o glicocolla al radicale dell'acido colalico. In appoggio a questa ipotesi, il Grigaut invoca le strette relazioni esistenti fra colesterina ed acido colalico, relative alla loro formula di costituzione, alla somiglianza di alcuni loro prodotti di sdoppiamento ed al fatto, che nei selacei (Hammarsten), i sali biliari sono rappresentati da eteri solforici di alcooli omologhi della colesterina.

"Se l'acido colalico della bile, dice lo Chauffard, origina dalla trasformazione che la colesterina subisce per opera della cellula epatica, è logico ammettere, che alla ipercolesterinemia degli epatici debba corrispondere una diminuzione nella produzione dei sali biliari, ciò che appunto è stato constatato negli itterici ed anche nella bile dei litiasici„ (1).

Il momento patogenetico ultimo della litiasi, in base a questa concezione, sarebbe rappresentato da una ipogenesi dei sali biliari per incapacità, da parte del fegato, di trasformare una parte della colesterina in acido colalico; da ciò una tendenza alla precipitazione

---

(1) Ricordo a questo proposito, che oltre alle eventuali alterazioni del ricambio ed a prescindere da alterazioni della funzione epatica, i sali biliari possono venire distrutti, ed in misura non indifferente, dall'azione di alcuni germi patogeni (vedi pag. 88-89).

della colesterina nella bile vescicolare, per un diminuito potere solvente di quest'ultima.

In ultima analisi, la causa ultima dell'ipercolesterinemia e quindi della litiasi consisterebbe in una forma speciale d'insufficienza epatica, la quale a sua volta può avere, come cause possibili, il cattivo regime alimentare, l'obesità, le malattie infettive, la gotta, le intossicazioni di origine enterica (D'Amato, Rovighi, Metschnikoff), le intossicazioni in genere, ecc., che furono già da tempo supposte o riconosciute come fattori eziologici della calcolosi epatica. La questione, come si vede, è stata risolta dalla scuola di Chauffard in modo molto brillante; malgrado però, all'ipotesi enunciata non si possa negare una certa genialità ed un certo valore intuitivo, che la rendono meritevole di essere presa in seria considerazione, mancano ancora i dati sufficienti per poterla sostenere. Sarebbero desiderabili, al riguardo, indagini più ampie, specialmente dirette alla determinazione dell'acido colico nella bile dei litiasici, per accertare, se all'aumento della colesterina nel sangue corrisponde realmente una variazione quantitativa, negativa, di ciò che dal Grigaut è ritenuto un suo prodotto di trasformazione o non piuttosto un aumento della colesterina stessa. È infatti evidente, come anche colla dimostrazione di una ipercolesterinia biliare (vedi pag. 119), il concetto diatesico della calcolosi biliare acquisterebbe un argomento di molto valore.

Il D'Amato, recentemente, ha cercato di portare un contributo sperimentale alla soluzione del problema nel senso indicato dallo Chauffard, studiando le variazioni che subisce la composizione della bile rispetto al nucleoproteide, agli acidi biliari ed alla colesterina, in rapporto con alterazioni indotte nel fegato da alcuni veleni, ritenuti come specifici per la cellula epatica, quali l'alcool etilico ed amilico, l'acido acetico e butirrico e le brodo-colture di *bact. coli.* Dalle sue indagini è risultato uno spiccato aumento del nucleoproteide biliare, una diminuzione notevolissima dei sali biliari ed una sensibile riduzione della colesterina, dati, che secondo il D'Amato costituiscono un argomento di indubbio valore riguardo all'ipotesi, già da tempo formulata, che le intossicazioni croniche del fegato rappresentano una condizione favorevole allo sviluppo della calcolosi epatica. Infatti, la maggior ricchezza della bile in sostanze albuminoidi, favorisce, come hanno dimostrato le ricerche del Lichtwitz, la precipitazione della colesterina e nello stesso senso agisce la diminuzione dei sali biliari. Sciallero, sempre a proposito dei rapporti fra litiasi biliare ed alterazioni della cellula epatica, riferisce di aver constatato la produzione di veri calcoli biliari, duri, di color verde bottiglia, costituiti principalmente da bilirubinato di calcio e da

detriti epiteliali, in animali assoggettati per lungo tempo alla somministrazione, per via gastrica, di colture uccise di *bact. coli*, e ciò dopo cinque mesi dalla sospensione di detto trattamento.

Sotti e Torri, nel corso di alcune ricerche sulla colemia sperimentale, hanno osservato, come reperto di una certa frequenza (in 5 casi su 25), la presenza di calcoli nella cistifellea di conigli splenectomizzati, sottoposti in secondo tempo alla legatura bassa del coledoco, ciò che non riuscirono mai ad ottenere praticando, sia la sola splenectomia, che la sola legatura del coledoco. I calcoli così ottenuti non sono però descritti dagli autori con molta chiarezza, nè sufficiente ricchezza di particolari, mancando, oltre a parecchi caratteri fisici, qualsiasi cenno sulla loro costituzione chimica, per cui non riesce possibile, dalla descrizione fatta, stabilire con certezza se si tratta di veri calcoli a struttura cristallina o non piuttosto di piccole masse amorfe, semplicemente costituite da pigmenti biliari addensati, molto simili a quelle ottenute nelle mie esperienze e di altri autori, con metodi sperimentali ben diversi. Quest'ultima interpretazione mi sembra assai più probabile, in quanto nella loro descrizione, parlano, in modo assai generico, di calcoli piccoli, numerosi, di colore verdastro oscuro, di forma appiattita o tondeggiante, molli e friabili; in un solo caso avrebbero osservato un calcolo moriforme, del volume di una piccola ciliegia, non molto duro, di colore rossastro, ottenuto dopo soli tre giorni dalla legatura del coledoco, con caratteri fisici su per giù analoghi a quelli della concrezione da me ottenuta nell'esperienza N. 3 del primo gruppo, eseguita sui cani, la quale mi risultò costituita, in massima parte, da pigmenti di origine ematica e da scarsissimi pigmenti biliari. Ad ogni modo ai due sperimentatori sembra sufficientemente giustificata l'ipotesi "che la milza possa avere una qualche importanza nel determinismo della litiasi biliare negli animali, nei quali sia stato legato il coledoco„ e ciò anche in base alle osservazioni cliniche, anatomo-patologiche e sperimentali, che dimostrano gli stretti rapporti fisio-patologici fra milza e fegato, relativi alla provata esistenza di alterazioni epatiche di origine splenica e di lesioni spleniche di origine epatica.

Recenti ricerche di Tori, condotte colla medesima tecnica, non sembrano affatto confermare le osservazioni di Sotti e di Torri e tanto meno la loro interpretazione. In un solo caso, sopra 41 conigli operati, gli fu dato di osservare la formazione di una piccola concrezione del peso di gr. 0.55, costituita da ossalato di Ca e di residui di sostanze organiche, dalla quale, contrariamente alle constatazioni fatte dai due precedenti sperimentatori, che coll'esame batteriologico poterono escludere la genesi microbica dei calcoli

ottenuti, potè isolare il *bact. coli* in coltura pura. Basta questo reperto a far ritenere, che il calcolo si sarebbe in questo caso formato anche senza la splenectomia, ciò che si potrebbe credere anche per le esperienze positive riferite da Sotti e Torri, se gli esami colturali di controllo non avessero sempre dimostrata la sterilità del calcolo e della bile, fatto questo abbastanza singolare, se si considera la facilità colla quale si infettano le vie biliari in seguito alla legatura bassa del coledoco. Comunque, sull'importanza della milza e delle sue alterazioni nella patogenesi della litiasi biliare non è per ora il caso di pronunciare un giudizio; ne ho parlato semplicemente perchè, quanto per ora si è fatto può costituire il punto di partenza di una serie di indagini e di studi, che potrebbero fornire qualche risultato interessante.

* * *

Dal complesso dei fatti che ho cercato di esporre nel modo più completo e di coordinare in una sintesi rapida e chiara, il concetto diatesico della calcolosi biliare, per lungo tempo causa di tante discussioni e di insanabili controversie, ne esce, se non completamente definito, notevolmente chiarito. Esso non può più considerarsi come una ipotesi, ma bensì come un fatto positivo, sanzionato da esperienze controllabili, i cui risultati permettono di stabilire, sulla base di una documentazione scientifica e non di semplici supposizioni, le intime relazioni esistenti fra calcolosi e ricambio della colesterina, le cui alterazioni costituiscono, con tutta probabilità, quel particolare terreno biologico o biochimico, che prepara, favorisce o determina la formazione dei calcoli coll'intervento di altri fattori, la stasi biliare e l'infezione. Quali siano le cause ultime che determinano questo speciale substrato diatesico, rappresentato dall'ipercolesterinemia e dalla tendenza ai depositi locali di colesterina, allo stato attuale delle nostre conoscenze non è possibile dire, nè affermare, quale delle ipotesi ricordate sia da preferirsi, se quella che l'attribuisce a disturbi funzionali di alcune ghiandole endocrine, ovaio e ghiandole surrenali, o quella che lo mette in rapporto con una alterata funzione della cellula epatica. Occorrono, a questo proposito, nuove indagini, che per ora si possono dire appena avviate ed alle quali credo che col tempo il successo non debba mancare.

Prima di esaurire l'argomento, credo opportuno ricordare, che il Glaser considera la colelitiasi come la conseguenza di una neurosi secretoria dei nervi del fegato. La secrezione epatica è soggetta all'influenza del vago e del simpatico; ora, per una alterazione di questi nervi, d'indole e di origine naturalmente sconosciute, se-

condo l'autore si verificherebbe, da parte della cellula epatica, una iperproduzione di colesterina, associata ad una minor produzione di sali biliari. Si realizzano così le condizioni favorevoli alla precipitazione della colesterina biliare, la quale avverrebbe nella cistifellea attorno a qualche cellula epiteliale desquamata, colla quale costituirebbe il nucleo primitivo di un calcolo biliare. La formazione iniziale di un calcolo sarebbe quindi, secondo il Glaser, sempre asettica; l'infezione ed il processo infiammatorio che ne consegue, costituirebbero dei coefficienti secondari, che svolgerebbero la loro azione soltanto nel successivo sviluppo ed evoluzione del calcolo e nel determinare le alterazioni anatomiche della cistifellea.

Non insisto sui particolari di questa teoria, nè mi intrattengo a discuterla, perchè non ha che il valore di una ipotesi incontrollabile, assolutamente priva di una seria base scientifica.

5. - Conclusioni generali sulla patogenesi.

Al termine di questo studio sulla patogenesi, nel quale ho cercato di analizzare partitamente e colla maggior obbiettività possibile tutte le cause d'indole locale e generale che concorrono alla formazione dei calcoli, credo si possa affermare, che ciascuno dei fattori patogenetici esaminati, e cioè la stasi, l'infezione e l'alterato ricambio della colesterina, è da solo insufficiente a determinare un processo litogeno e che perchè un calcolo abbia a formarsi è necessario l'intervento di almeno due di essi; dalla loro diversa associazione e dal prevalere di uno di essi dipendono le diverse forme di litiasi conosciute.

La stasi, sembra essere, salvo rarissime eccezioni, coefficiente fondamentale, necessario e comune alla genesi di tutte le varietà di calcoli conosciute; l'infezione od il coefficiente diatesico, possono rispettivamente mancare o partecipare al processo in misura assai variabile.

Così, la calcolosi asettica, rappresentata dal calcolo raggiato di colesterina di Aschoff, riconoscerebbe la sua origine dall'azione combinata della stasi biliare, prodotta da una delle tante cause ricordate, e dall'aumento della sostanza litogena, costituita dalla colesterina, nel sangue e con tutta probabilità anche nella bile, sia detto aumento dovuto alla gravidanza, ad alterazioni funzionali dell'ovaio o delle surrenali, ad una alimentazione colesterinica, grassa od azotata troppo abbondante; su questa conclusione ha insistito ed insiste tuttora l'Aschoff nei suoi lavori più recenti.

Nella patogenesi della calcolosi infiammatoria, i risultati dell'indagine clinica e sperimentale sono concordi nello stabilire il concorso di tutti e tre i fattori patogenetici ricordati, con prevalenza dell'infezione; soltanto nella calcolosi pigmentaria classica, ossia nella formazione di calcoli costituiti da piccole concrezioni molli ed amorfe di bilirubina o bilirubinato di calcio, come si ottengono anche sperimentalmente, è molto probabile entrino in gioco soltanto la stasi e l'infezione, estesa a tutto l'albero biliare, associate, secondo alcuni autori (Chauffard, Gilbert, Flandin, ecc.), ad una iperproduzione di pigmenti da parte del fegato, sotto lo stimolo del processo infiammatorio.

Così, alla teoria meccanica, infettiva e diatesica, ciascuna delle quali avocava a sè un valore patogenetico esclusivo, è stata sostituita una dottrina mista, più eclettica, che riassume in sè tutto quanto di vero e di buono esisteva in ciascuna di esse, una dottrina che può chiamarsi conciliativa, sulla quale attualmente tende ad accordarsi la maggior parte dei patologi.

È questo un fatto di notevole importanza, che contribuisce a dimostrare, come il problema patogenetico della litiasi possa ormai dirsi uscito dal campo delle ipotesi, palestra di continue controversie, per fondarsi sul terreno più solido dell'obbiettività scientifica, davanti alla quale, sia pure lentamente, ma di necessità, va spegnendosi ogni discussione. Per giungere a questo risultato, ossia alla completa soluzione del problema, il cammino da percorrere è ancora molto lungo ed irto di tutte quelle infinite difficoltà, che previste o più spesso imprevedibili, ostacolano il progredire dell'indagine biologica. Alla biologia spetta il compito arduo di meglio definire il problema diatesico ed alla biochimica quello di risolvere l'ancora oscuro determinismo chimico-fisico della precipitazione dei diversi elementi costituenti i calcoli; alla clinica, in modo speciale, quello più importante, di dirigerne le indagini e di coordinarne i risultati.

CAPITOLO III.

Anatomia patologica della litiasi biliare

1. - I calcoli biliari. Loro caratteri morfologici, fisici e chimici e loro classificazione.

Come risulta dai dati statistici, malgrado le solite e profonde differenze delle cifre riferite, la formazione dei calcoli biliari nell'uomo va ritenuta come relativamente frequente. Il Courvoisier (Basilea), sopra 16025 autopsie (1872-1910) avrebbe riscontrato la presenza di calcoli in 1714 casi, con una percentuale di frequenza del 10,7 %; dalle statistiche di Hesse (Pietrogrado), relative ad 80802 autopsie (1903-1912) risulterebbe una cifra assai minore, uguale al 5,94 %. Il Poulsen e lo Scheel di Chopenaghen comunicano delle percentuali assai diverse: il primo del 3,8 %, sopra 9172 sezioni, il secondo del 14,75 % sopra 2753. La divergenza più notevole si riscontra nei dati statistici riferiti dal Minck e dal Müller di Monaco, rispettivamente con una percentuale del 5,1 % sopra 2068 autopsie e dell'88,5 % sopra 1327.

Non tutti i calcoli che si rinvengono all'autopsia appartengono ad individui che durante la vita hanno presentato fenomeni soggettivi od obbiettivi di calcolosi epatica; al contrario, molti di essi sono rimasti allo stato di latenza per tutta la vita dell'individuo e non rappresentano quindi che un reperto accidentale di autopsia. Secondo il Riedel, in Germania si potrebbe calcolare a circa tre milioni e mezzo il numero dei portatori di calcoli (dato che nel 10 % circa dei cadaveri adulti si trovano dei calcoli) fra i quali soltanto il 10 % sarebbero degli ammalati di litiasi. Secondo il Pel, la latenza dei calcoli si riscontrerebbe in un numero molto inferiore di casi e cioè nel 10 %, nel mentre secondo Halk di Amsterdan tale cifra raggiungerebbe circa

il 29%. La latenza dei calcoli è un fenomeno che trova la sua spiegazione, sia nella formazione asettica di alcuni di essi, sia nella lieve entità del processo infiammatorio che ha contribuito alla loro produzione; ciò conferma sempre più il concetto, che il calcolo non rappresenta la malattia, ma soltanto una conseguenza di essa, e che quindi un portatore di calcoli non è sempre un ammalato di calcolosi.

Il numero, la forma, il volume, il colore, la struttura e tutte le altre proprietà fisiche dei calcoli biliari, presentano delle notevoli variazioni; uno studio particolareggiato di tutti i caratteri morfologici e fisici ricordati, non avrebbe che scarsissimo valore, per cui ritengo opportuno limitarmi a ricordare soltanto quelli che possono avere una certa importanza dal punto di vista patogenetico e chirurgico.

In generale il *numero* dei calcoli è in ragione inversa del loro volume; quando sono molto piccoli, può essere straordinariamente grande, fino a 1950 (Frerichs), 2011 (Dunlop), 3000 (Morgagni), 4000 (Langenbuch), 5000 (Naunyn), 7802 (Otto): il Kehr riferisce di averne trovati fino a cento nel solo dotto coledoco. Queste invero sono cifre eccezionali, poichè normalmente, nella cistifellea, il numero dei calcoli varia da uno a trenta ed il calcolo unico è molto più frequente di quanto comunemente si crede. La *forma* è pure soggetta a molte variazioni, in relazione colle dimensioni, col numero e col luogo di formazione. Quando i calcoli sono isolati od in piccolo numero, in generale assumono una forma più o meno regolarmente sferica, ovoide od anche poliedrica, a spigoli smussi; quando invece sono molto numerosi od agglomerati, la loro forma più comune, quasi costante, è la poliedrica a faccie multiple, tanto che si può affermare con certezza, ciò che non è affatto privo d'importanza nei riguardi della terapia chirurgica, che un calcolo a faccette non è mai isolato, ma è od è stato accompagnato da numerosi altri calcoli.

Riguardo alla loro *sede di formazione*, quelli che si formano nella cistifellea sono tondeggianti, ovali o poliedrici; talora ne riproducono esattamente la forma, quando sono così voluminosi da occuparne tutta la cavità; assai più frequentemente assumono forme identificabili con solidi geometrici a faccie piane, spesso concave o convesse, con raggio di curvatura più o meno accentuato, per cui i calcoli contigui combaciano spesso esattamente fra loro, formando talora una specie di articolazione, in quanto la faccia concava dell'uno si adatta alla faccia convessa dell'altro; in casi rarissimi i calcoli possono presentare una forma appiattita o di foglia.

Le concrezioni che si formano nelle vie biliari intraepatiche e nelle vie biliari principali (epatico e coledoco), sono di solito di forma cilindrica, a volte coralliforme, in quanto riproducono a stampo la configurazione dei canali nei quali si sono formati. La forma dei

calcoli assume una speciale importanza riguardo alle loro possibili migrazioni attraverso alle vie biliari; un calcolo a spigoli o moriforme, incontra nella sua progressione attraverso al cistico ed al coledoco ed in particolar modo a livello dell'ampolla di Vater, una difficoltà a progredire molto maggiore di un calcolo a superficie liscia, per cui più facile ne riesce il suo incuneamento e con ogni probabilità più violenta e dolorosa la fenomenologia dell'accesso colico.

La *superficie* dei calcoli presenta pure notevoli differenze; in alcuni è perfettamente liscia, in altri bernoccoluta, moriforme, in altri ancora, finemente verrucosa.

Il *volume* è altrettanto variabile che la loro forma, in quanto possono presentare dimensioni che variano da un finissimo granello di sabbia (renella biliare), a quelle di un uovo di gallina: assolutamente eccezionale è il calcolo descritto dal Meckel, che aveva 15 cm. di lunghezza e 13 di circonferenza. Generalmente oscilla fra quello di un pisello e quello di una nocciuola o di una noce; quelli che hanno origine nei canali intraepatici, presentano quasi sempre dimensioni assai minori di quelli che si formano nella cistifellea. Un tempo si attribuiva grande importanza alla grossezza dei calcoli, quando si faceva dipendere l'entità della sintomatologia clinica e specialmente del sintomo dolore, dal valore del rapporto esistente fra le dimensioni del calcolo ed il diametro delle vie biliari; tale supposizione ha attualmente perduto ogni valore, in quanto è noto, come calcoli del volume di un uovo di gallina possono rimanere a lungo latenti nella cistifellea, senza provocare alcun disturbo, e come è possibile la presenza di un calcolo del volume di una nocciuola nel coledoco, senza alcuna manifestazione dolorosa, nel mentre con una piccola concrezione, delle dimensioni di un pisello, si possono avere accessi colici violentissimi. La ragione di tale diversità di comportamento va attribuita, come vedremo più avanti, alla presenza o meno di un processo infiammatorio ed in particolar modo alla sua intensità. Il volume di un calcolo, assume invece una speciale importanza in rapporto alla sua migrazione, poichè, quanto più un calcolo è voluminoso, tanto più facilmente può determinare una ostruzione del coledoco ed anche il fenomeno dell'occlusione calcolosa dell'intestino.

Il *colore* varia generalmente dal bruno oscuro al verde cupo, ma può assumere tutte le *nuances* dal bianco splendente al nero metallico; tali variazioni dipendono dalla loro costituzione chimica e principalmente dalla quantità, più o meno grande, di pigmenti biliari e dei loro derivati. Riguardo al loro comportamento di fronte alla luce, possono essere completamente opachi, pellucidi, o presentare riflessi metallici.

Il *peso* dei calcoli biliari dipende dalla loro grossezza e special-

mente dalla loro costituzione chimica. Il peso specifico, allo stato fresco, è sempre superiore a quello dell'acqua; è minimo pei calcoli di colesterina pura ed aumenta coll'aumentare della quantità dei sali di calcio, che partecipano alla loro composizione. Fra i calcoli di maggior peso, oggi conosciuti, ricorderò quelli riscontrati dal Nehrkorn, di gr. 101, dal Ritter, di gr. 135 e da Ohmari di Fukuoko (Giappone) di gr. 167, prevalentemente costituito da colesterina.

La *consistenza* è pure variabilissima; talvolta sono costituiti da sostanza molle come cera, più spesso sono friabili e raramente così duri da potersi nettamente tagliare col coltello: la loro durezza è tanto maggiore, quanto più grande è la quantità di sali di calcio ch'essi contengono e meno recente l'epoca della loro formazione: allo stato secco possono acquistare una consistenza lapidea, ad eccezione di quelli in prevalenza costituiti da colesterina.

La *struttura* di un calcolo varia col variare della sua composizione chimica e delle condizioni che hanno concorso alla sua formazione. Esaminati in sezione, alcuni presentano una struttura cristallina raggiata, altri invece a stratificazioni concentriche, più o meno regolari, e più o meno omogenee, rispetto allo spessore al colore ed alla composizione chimica. Altri ancora possono presentare, ad un tempo, una struttuia raggiata nelle parti centrali, e stratificata nella zona più periferica; più raramente si presentano come concrezioni amorfe.

In quasi tutti i calcoli è riconoscibile un *nucleo*, in generale unico e centrale: quando presentano due o più nuclei, questi sono eccentrici e possono interpretarsi come appartenenti a più calcoli mononucleati, che si sono fusi secondariamente in uno solo. Il nucleo, di dimensioni talvolta piccolissime, appena visibile, è costituito solitamente da sostanze organiche (mucina, detriti epiteliali, corpi di germi più o meno vitali ecc.) e da masse pigmentarie (bilirubinato di calcio) raramente contenenti qualche cristallo di colesterina; nei calcoli di recente formazione, è non di rado rappresentato da una cavità contenente una massa liquida o pastosa, amorfa, cavità che va gradatamente restringendosi a misura che il calcolo si accresce e si fa adulto. In certi calcoli il nucleo può essere costituito da un corpo estraneo (frammento d'ago, di filo di seta, nocciolo di frutta, come nel caso riferito dal Frerichs, migrato dallo stomaco nelle vie biliari, attraverso ad una ulcera gastrica perforata) o da frammenti di ascaridi, di entozoi, goccioline di mercurio, ecc. ecc.

I *principali elementi chimici*, che, sia isolati, che associati in proporzioni variabili, partecipano alla costituzione dei calcoli biliari, sono la *colesterina*, i *pigmenti biliari* ed i *sali di calcio*.

La *colesterina* può costituire quasi tutta la massa del calcolo, entrando nella sua composizione con una proporzione del 98 %-99 %.

Dei *pigmenti biliari* il più importante è la bilirubina, spesso combinata in forma di bilirubinato di calcio; in assai minore quantità si riscontrano i suoi derivati e cioè la *biliverdina*, la *bilifucsina*, la *bilipraxina* e la *biliumina*.

Il *calcio* vi si trova sotto forma di combinazione organica, rappresentato dal bilirubinato, dal glicolato e taurocolato di calcio, e di composti inorganici, quali il carbonato, il fosfato ed il solfato.

Fra i *componenti organici*, figurano ancora le materie albuminoidi, specialmente rappresentate dalla mucina e dalla fibrina, che costituiscono la cosidetta trama organica, particolarmente sviluppata nei calcoli infiammatorî, minima, appena presente in tracce, nei calcoli asettici di colesterina; essa può essere messa in evidenza sotto forma di una sottilissima impalcatura, avente l'aspetto di una fine spugna, trattando il calcolo con etere e cloroformio, solventi della colesterina, e coll'acido cloridrico, che dissolve i sali di calcio.

Gli *acidi grassi* e gli *acidi biliari* sono assai scarsamente rappresentati, spesso assenti o presenti in tracce minime.

Alcuni vecchi clinici, quali lo Stöckhardt, Faber, Marchand, il Frerichs e recentemente alcuni altri, fra i quali il Brancati, avrebbero eccezionalmente trovato, in alcuni calcoli, anche dell'*acido urico*. Tale reperto è stato contestato da autorevoli autorî, i quali espressero il dubbio di un possibile scambio con calcoli urinari; soltanto nel caso di una migrazione di un calcolo biliare attraverso le vie urinarie, è possibile la formazione, alla sua superficie, di una sottile incrostazione di acido urico. È stato a questo proposito riferito il caso di una donna, che eliminò dall'uretra dei frammenti di calcoli biliari a struttura raggiata, cristallina, costituiti da colesterina, sali di calcio e pigmenti biliari, incrostati, alla loro superficie, di acido urico.

Fra i *componenti inorganici*, l'analisi chimica può ancora svelare la presenza di *fosfato e carbonato di magnesia*, di *tracce di ossido di ferro*, ed eccezionalmente di *manganese*, e di *mercurio metallico*, che in qualche raro caso fu trovato, in forma di goccioline, al centro di calcoli appartenenti ad individui per lungo tempo sottoposti alla cura mercuriale (Frerichs, Lacarterie). Il fosfato di calcio e di magnesio ed il carbonato di calcio possono trovarsi in discreta quantità, sotto forma di incrostazioni superficiali, più o meno abbondanti, in calcoli che hanno attraversato il tubo gastro-enterico; pare però, che per il formarsi di una tale incrostazione sia necessario un soggiorno abbastanza lungo del calcolo nell'intestino.

Classificazione dei calcoli. — Nella classificazione dei calcoli, vennero seguiti parecchi criterî, e più precisamente il criterio *morfologico, chimico* e *patogenetico*. Il voler ricordare tutte le classificazioni

proposte, non raggiungerebbe altro scopo che quello di una lunga, interminabile esposizione, di scarso valore, sia dal punto di vista anatomo-patologico, che da quello chirurgico. Ciò che più importa per il clinico, l'anatomo-patologo e specialmente per il chirurgo, non è già la semplice conoscenza della forma del calcolo, oppure dei più minuti dettagli relativi alla sua costituzione chimica, quanto lo studio complessivo di tutti quei caratteri, che permettono di riconoscere al suo esame, quali condizioni hanno presieduto alla sua formazione, se si tratta cioè di un calcolo solitario, asettico, oppure di calcoli multipli di origine infiammatoria ed in quest'ultimo caso di poter stabilire l'intensità del processo infettivo, che ha concorso alla sua costituzione. A questo scopo non può servire che una classificazione, la quale, pur tenendo conto della forma, della struttura e della composizione chimica dei calcoli, abbia per criterio fondamentale la loro patogenesi.

Il tentativo più armonico in questo senso, in quanto raggiunge lo scopo di coordinare la morfologia dei calcoli ai processi patogenetici, è quello di Aschoff e Bacmeister, i quali classificarono i calcoli in due grandi categorie e cioè in *calcoli asettici*, aventi come unico rappresentante il calcolo solitario, raggiato, di colesterina, ed in *calcoli infiammatori*, i quali alla loro volta si distinguono, in base alla loro struttura e composizione chimica, in:

1°) *Calcoli di combinazione*, così denominati in quanto presentano associati i caratteri morfologici e chimici del calcolo asettico e del calcolo infiammatorio;

2°) *Calcoli di colesterina e calce stratificati*, nei quali la colesterina rappresenta l'elemento preponderante;

3°) *Calcoli stratificati di colesterina, pigmento e calce*, che riguardo alla loro morfologia, costituiscono due tipi distinti e cioè i *comuni calcoli multipli a faccette* o *moriformi* ed i *calcoli rotondi ovali o cilindrici*, che generalmente si riscontrano nella cistifellea in numero assai limitato;

4°) *Calcoli calcareo-pigmentari*, costituiti da bilirubinato di calce.

Per quanto riguarda il *calcolo asettico di colesterina raggiato*, mi riferisco a quanto ho scritto nel capitolo relativo alla calcolosi asettica, nel quale mi sono a lungo intrattenuto nella descrizione dei suoi caratteri fisico-chimici e sullo studio della sua patogenesi. Abbiamo visto, come le caratteristiche fondamentali di questo calcolo, oltre alla sua struttura raggiata, fossero la estrema povertà di sali di calce, presenti solo in tracce e lo scarsissimo sviluppo della trama albuminoide, talora impercettibile anche coi più delicati mezzi d'indagine. Gli elementi invece, che essenzialmente caratterizzano i calcoli

infiammatorî, sono la loro grande ricchezza in sali di calce e lo sviluppo considerevole dello stroma organico; oltre a ciò, il calcolo infiammatorio presenta una struttura stratificata e si accresce per apposizione di strati e non già per apposizione di materiali all'estremità delle singole travate cristalline, irradianti da un centro, come avviene per il calcolo di colesterina.

La calce, sia essa distribuita in strati continui, più o meno spessi, od uniformemente fra i cristalli di colesterina, vi si trova per lo più allo stato di carbonato o di combinazione organica colla bilirubina ed i suoi derivati. Quale sia la sua origine, è difficile dire, poichè la quantità di calce normalmente contenuta nella bile è così piccola, da essere insufficiente a costituire la grande quantità che si trova nei calcoli; è quindi necessario dover ammettere un notevole aumento di questo elemento nella bile, determinato dal processo infiammatorio, tanto più che finora non è nota alcuna altra condizione od alterazione del ricambio, nella quale un tale aumento sia stato dimostrato. Le sue due sorgenti principali sarebbero, secondo Aschoff, da una parte, il secreto delle ghiandole mucose, aumentate di numero e stimolate ad una maggior secrezione dal processo infiammatorio, e dall'altra l'essudato, che si riversa nella bile dalle pareti della cistifellea iperemiche ed infiammate.

Col muco, la calce viene eliminata sotto forma di carbonato, nel mentre quella fornita dall'essudato si combina coi pigmenti sotto forma di bilirubinato. Le condizioni nelle quali avviene tale combinazione e si determina la precipitazione del bilirubinato non sono per ora conosciule; l'ipotesi del Lichtwitz, da me già riferita, che si possa cioè trattare di un turbamento dell'equilibrio colloidale della bile, determinato dai prodotti del processo infiammatorio e dai microrganismi, è forse quella che per ora merita maggior considerazione.

L'origine della trama albuminoide è assai più chiara e le cause del suo maggiore sviluppo, in confronto a quello che si verifica nel calcolo asettico, sono più facilmente definibili. Nella cistifellea infiammata si produce una notevole desquamazione di cellule epiteliali ed una migrazione nella cavità cistica di leucociti e di linfociti, elementi più che sufficienti a fornire le sostanze albuminoidi che partecipano alla costituzione del calcolo.

Riguardo alla colesterina ed ai pigmenti ed alle loro condizioni di precipitabilità, mi riferisco a quanto ho detto nel capitolo relativo alla patogenesi.

Calcoli di combinazione. — Un calcolo di colesterina raggiato, come abbiamo visto, può rimanere a lungo nella cistifellea senza dare alcuna manifestazione della sua presenza; ma le cose possono

mutare radicalmente per l'intervento di una infezione. Il calcolo di colesterina si trasforma allora in un calcolo di combinazione, per il formarsi attorno ad esso di un mantello stratificato di calce, pigmenti e colesterina; il calcolo colesterinico ha così costituito come un centro di cristallizzazione, che ha attirato a sè tutto il materiale fornito dalla precipitazione dei componenti la bile, indotta dal processo infiammatorio. Se durante il processo di precipitazione esso è completamente libero nella cavità della cistifellea, in modo da essere a contatto colla bile con tutta la sua superficie, il mantello che lo ricopre è continuo e di spessore quasi uniforme; se invece il calcolo di colesterina è parzialmente incuneato nella porzione del collo o nel cistico, in modo, che le parti di esso, a diretto contatto colla mucosa, vengono totalmente o parzialmente sottratte al contatto colla bile, la stratificazione secondaria è molto irregolare e discontinua ed in particolar modo accentuata sul polo rivolto verso la cavità cistica, attorno al quale si dispone a guisa di cappuccio. Lo spessore del mantello e la quantità di calce che partecipa alla sua costituzione è in rapporto diretto, naturalmente entro certi limiti, colla durata e colla intensità del processo infiammatorio, dal quale appunto dipende la minore o maggiore quantità di calce che si versa nella bile.

I calcoli di combinazione sono generalmente ovali o rotondi e la loro superficie è quasi sempre liscia o soltanto lievemente ondulata, raramente bernoccoluta. Il loro colore varia dal bruno al giallo cretaceo, in rapporto colla maggiore o minore quantità di calce e di pigmenti. I due caratteri fondamentali che li distinguono, sono la costante presenza di *un nucleo di colesterina raggiato*, che mantiene sempre inalterata la sua forma primitiva, e la struttura del mantello, la cui stratificazione non è concentrica ed orientata attorno al centro del nucleo colesterinico, ma costituita da numerosi e piccoli sistemi di cristallizzazione, a strati concentrici, originariamente fra loro indipendenti e che soltanto per il loro successivo accrescimento si saldano nelle parti contigue per formare uno strato continuo. Sono queste due particolarità di struttura, che, secondo l'Aschoff e Bacmeister, dimostrano inconfutabilmente l'erroneità dell'opinione di Naunyn, il quale considera il calcolo di combinazione come una concrezione nella quale va gradualmentc e lentamente effettuandosi la trasformazione di un calcolo misto stratificato, in un calcolo di colesterina raggiato.

Nella stessa cistifellea, accanto al calcolo di combinazione, possono trovarsi altri calcoli misti di origine infiammatoria, specialmente faccettati o moriformi, che si sono formati per le stesse cause che hanno determinata la formazione dell'involucro misto attorno al calcolo di colesterina, sia contemporaneamente ad esso, che in un periodo successivo, in occasione di un'altra *poussée* infiammatoria.

Riferisco, a questo proposito, un caso di mia osservazione, assai dimostrativo, in quanto conferma il valore pratico e teorico della dottrina di Aschoff.

T. Fiorina, d'anni 34, casalinga, di Castiglione d'Adda. Operata di colecistectomia il 18 Marzo 1920. (Padiglione Zonda dell'Ospedale Maggiore di Milano).

Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare; nessuna malattia pregressa degna di nota. Ebbe due gravidanze a termine, con parto e puerperio regolari, nel 1910 e 1912, e due aborti, al secondo mese, nel 1914 e 1915.

Il 27 Maggio del 1919 venne colta all'improvviso, e senza cause apprezzabili, da un dolore acuto, violento, a carattere costrittivo, all'ipocondrio destro, con irradiazioni al dorso ed alla spalla destra, accompagnato da vomito, sudori profusi, tumefazione dell'addome; non ebbe febbre, nè ittero. I fenomeni dolorosi acuti si dileguarono dopo due giorni, lasciando però residuare una sensazione di peso, talora dolorosa, all'ipocondrio destro, dove, secondo quanto le riferì il medico curante, era percepibile, colla palpazione, una tumescenza dolente, del volume di una noce, tumescenza che, invece di scomparire, andò lentamente, ma continuamente aumentando di volume, senza però essere causa di gravi disturbi. Alla metà circa del Settembre dello stesso anno, si manifestò, pure all'improvviso, un altro accesso doloroso, simile al primo, accompagnato da ittero lieve, che scomparve dopo circa una quindicina di giorni. Da allora l'ammalata non ebbe a soffrire altri disturbi, ad eccezione di un senso di peso e di stiramento all'ipocondrio destro, causato, secondo la paziente, dalla presenza di un grosso tumore, che si spostava liberamente nella cavità addominale colle profonde inspirazioni, nei mutamenti di posizione e specialmente nel passaggio dalla posizione supina a quella di fianco. Il 29 Febbraio, altra crisi dolorosa, assai meno violenta della precedente, senza ittero e senza febbre, nettamente localizzata alla regione cistica, che si dileguò in 24 ore, lasciando residuare la solita sensazione gravativa all'ipocondrio destro.

Entra all'Ospedale il 15 Marzo 1920, per sottoporsi ad un intervento chirurgico, non tanto pei disturbi, assai lievi ed intermittenti di cui soffre, quanto per farsi togliere il "*tumore*„ di cui l'*a.* è molto preoccupata.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali buone. P. T. R. normali. Assenza d'ittero; nessun rilievo clinico, degno di nota, all'esame del capo, del collo e del torace.

Addome leggermente tumido, trattabile, indolente. Nel quadrante superiore destro si palpa una tumescenza del volume e della forma di un uovo di struzzo poco dolente, a superficie liscia, compreso (esaminando l'ammalata in decubito supino) fra i prolungamenti della parasternale e dell'ascellare anteriore destra. Nella profonda inspirazione il suo polo inferiore, che a respirazione tranquilla non oltrepassa l'ombelicale trasversa, scende nella fossa iliaca destra; è molto facilmente spostabile nel senso laterale, sia colle manovre manuali, che col mutamento di posizione della paziente. Alla percussione superficiale dà un suono ottuso, che si continua coll'ottusità dell'area epatica, che in alto raggiunge il margine inferiore della 5ª costa sull'emiclaveare. Il margine inferiore del fegato è palpabile, indolente e tagliente, a due dita trasverse sotto l'arco costale, nella profonda inspirazione.

Nessun altro rilievo a carico degli organi addominali, ad eccezione di una discreta mobilità del rene destro, che è facilmente palpabile, spostando verso la metà sinistra dell'addome la tumescenza descritta. — Urine normali.

All'esame radioscopico nulla si rileva a carico dello stomaco e dell'intestino.

L'ombra epatica appare aumentata di volume e lungo il suo bordo inferiore si continua con una altra ombra reniforme, a margine inferiore tondeggiante e regolare, mobile col fegato nelle escursioni respiratorie. Sulla lastra radiografica, nessuna ombra sospetta di calcoli.

Diagnosi. — Idrope della cistifellea.

Operazione. — Anestesia eterea, previa iniezione di H. M. C. Abbot. — Incisione laparotomica del Seelig. — Fegato di colore bruno-violaceo, debordante di due dita trasverse l'arco costale. — Cistifellea voluminosa, quanto una grossa arancia, a pareti molto tese, il cui fondo sporge di circa quattro dita trasverse dal margine inferiore del fegato; la sua faccia inferiore, a livello della porzione del collo, è fissata all'omento da fitte e tenaci briglie connettivali, che vengono recise colle forbici; la superficie rimanente è liscia, lucente. Col trequarti si dà esito a 200 cm.^{3} di liquido filante, perfettamente incoloro e trasparente, dopodichè sono palpabili, nella sua cavità, numerosi calcoli liberi ed uno più grosso, saldamente fissato nella porzione del collo. Si procede alla colecistectomia dall'avanti all'indietro; il dotto cistico, trasformato in un cordone fibroso impervio, nella sua porzione che si continua col collo della vescichetta, viene reciso in vicinanza del suo sbocco nel coledoco. Legatura in seta del moncone del cistico e dell'art. cistica. L'esplorazione accurata delle vie biliari profonde e della testa del pancreas, riesce negativa, sia per la presenza di calcoli che di alterazioni macroscopicamente rilevabili. — Sutura parziale a strati, in seta, dell'incisione laparatomica, dopo avere posto uno zaffo che, strisciando lungo il letto epatico, giunge a contatto col moncone del cistico.

La cistifellea estirpata, presenta pareti discretamente ispessite, ma di spessore uniforme, di consistenza dura, specialmente in corrispondenza della porzione del collo, che presenta, là dove si continua col dotto cistico, una dilatazione in forma di diverticolo, nel quale sta saldamente incuneato un calcolo del volume e della forma di una ciliegia. Nella cavità cistica sono contenuti altri 51 calcoli a faccette e circa 50 cm.^{3} di liquido coi caratteri di quello estratto durante l'operazione. La superficie della mucosa, leggermente iperemica, ha perduto quasi completamente la sua caratteristica configurazione a pieghe e presenta, qua e là, delle chiazze emorragiche, specialmente nella regione del fondo; la porzione del collo presenta delle aree cicatriziali irregolari, stellate od a forma di cordoni biancastri. — *Il dotto cistico,* del diametro di una penna d'oca, è trasformato, per un tratto di un centimetro circa, in un cordone fibroso, impervio, con un notevole ispessimento nodulare, là dove si continua col collo della vescichetta.

Il calcolo incuneato nel collo è un tipico *calcolo di combinazione*, di colore bruno, a superficie finemente granulosa; è costituito da un nucleo di colesterina, del volume di una piccola nocciola, a struttura cristallina raggiata, i cui raggi si partono da un centro, costituito da una piccolissima cavità, contenente un ammasso di sostanza bruna, amorfa, di aspetto pigmentario. Attorno al nucleo descritto, esiste un inviluppo costituito da tre strati concentrici, di spessore diverso e di colore bruno, con qualche stria biancastra; il mantello stratificato presenta uno spessore molto maggiore, quasi del doppio, in corrispondenza di quella parte del calcolo rivolta verso la cavità della cistifellea. Gli altri calcoli non presentano alcuna particolarità interessante; sono comuni calcoli faccettati di colesterina, pigmento e calcio, di forma e di dimensioni presso a poco eguali; il loro volume è di un grosso pisello all'incirca.

Repertò batteriologico. — Gli insemenzamenti in vari terreni di coltura (Vedi Tabella N. 2, Caso N. 5) in *areo-anaerobiosi*, hanno dato risultati negativi per il liquido, per i calcoli misti, per il nucleo ed il mantello d'inviluppo del

calcolo di combinazione. Negativa è pure riuscita l'inoculazione endoperitoneale del liquido nella cavia.

Esame istologico della cistifellea. — Le sezioni interessanti il fondo, il corpo e la porzione del collo, dimostrano un notevole ispessimento della parete cistica. La *mucosa* offre le maggiori alterazioni; le pieghe, molto appiattite ed in alcuni punti scomparse, sono sostituite da un tessuto di granulazione ricco di capillari, con focolai emorragici multipli e discreta infiltrazione linfocitaria; esso è rivestito, in parte, da cellule epiteliali appiattite con protoplasma omogeneo intensamente colorato; dove manca il rivestimento epiteliale, mancano anche le villosità, sostituite da un tessuto cicatriziale che si continua, attraverso ai fasci della muscolare, col connettivo della tunica fibrosa. Nelle sezioni interessanti la porzione del collo i processi di riparazione cicatriziale della mucosa sono assai più estesi, sia in superficie, che in profondità. *La muscolare*, irregolarmente dissociata da spessi fasci di connettivo fibroso, è considerevolmente ipertrofizzata. L'ispessimento e l'aumento del tessuto connettivo fibroso, sono ancora più accentuati nella *tunica fibrosa* e *nella sottosierosa*, dove il tessuto areolare lasso è totalmente sostituito da fasci fibrosi, che si continuano, senza limite netto di separazione, con quelli della fibrosa; i fatti infiammatori non sono molto accentuati, in quanto sono rappresentati da una modica infiltrazione linfocitaria lungo i setti connettivi interfascicolari della muscolare ed attorno ai vasi della fibrosa e sottosierosa, che presentano un notevole ispessimento della loro parete; taluni dimostrano fatti di endoarterite proliferante. Al limite fra muscolare e fibrosa si notano numerose fibre elastiche.

Nelle sezioni che interessano il fondo ed il corpo esistono numerose *ghiandole mucose*, in alcuni punti riunite a gruppi nel tessuto di granulazione della mucosa, così da conferirle un aspetto quasi alveolare. Tali formazioni, sotto forma di invaginazioni epiteliali (canali di Luschka), si riscontrano, qua e là, anche nei setti connettivi interfascicolari della muscolare e nella fibrosa; attorno ad essi si nota una modifica infiltrazione linfocitaria.

Diagnosi macroscopica. — Idrope infiammatoria, secondaria, della cistifellea.

Diagnosi istologica. — Colecistite ulcerosa cicatrizzante.

Decorso postoperatorio. — Il giorno successivo all'operazione si manifestano fenomeni preoccupanti di peritonismo, con apiressia ed adinamia grave; dalla ferita laparotomica defluisce, lungo lo zaffo, una notevole quantità di bile torbida, per cui al drenaggio di garza viene sostituito un tubo di gomma. Malgrado l'uso continuato di fleboclisi e protoclisi e di iniezioni eccitanti, le condizioni della paziente vanno gradatamente peggiorando; i fenomeni peritoneali si vanno accentuando, la temperatura si mantiene sempre oscillante fra 36,2 e 36,8 con polso frequente e filiforme, il deflusso biliare continua abbondate e l'*a.* viene a morte, dopo cinque giorni dall'operazione. La *causa mortis*, con ogni probabilità dovuta a peritonite, non potè essere controllata all'autopsia, che non venne concessa per espressa volontà dei parenti.

Nel caso descritto, in base al reperto anatomo-patologico ed all'esame dei calcoli, può essere ricostruito, con una certa facilità, il decorso della malattia nelle sue diverse fasi di sviluppo. La presenza di un calcolo di combinazione dimostra, che in un primo tempo deve essersi formato un calcolo di colesterina raggiato in una cistifellea da stasi, col probabile intervento di una ipercolesterinemia biliare, causata dalle numerose gravidanze avute dalla

paziente. Il calcolo così formato è rimasto allo stato di latenza per un certo periodo di tempo, fino al sopraggiungere di una infezione, favorita dalla stessa sua presenza o dal suo parziale incuneamento nel collo della vescichetta e che con ogni probabilità risale all'epoca del primo accesso colico. In seguito al processo infiammatorio sviluppatosi nella cistifellea, attorno al calcolo primitivo si è formato un inviluppo stratificato di colesterina, pigmento e calcio, che lo ha trasformato in un calcolo di combinazione; per la stessa causa e, con tutta probabilità, contemporaneamente, è iniziata la formazione anche degli altri calcoli a faccette, che deve ritenersi simultanea, data l'uguaglianza quasi perfetta della loro forma e delle loro dimensioni.

Per quali cause è avvenuta la trasformazione idropica della cistifellea infiammata, se per l'incuneamento del calcolo primitivo di colesterina, contemporaneo all'insediarsi dell'infezione, o non piuttosto per l'incuneamento secondario del calcolo di combinazione o per l'ostruzione fibrosa del dotto cistico, effetto della riparazione cicatriziale di un processo ulcerativo, è difficile dire. La prima ipotesi mi sembra la meno probabile, sia perchè con un incuneamento totale del calcolo di colesterina pura, che lo avrebbe sottratto quasi completamente al contatto della bile, non sarebbe stata possibile la formazione di un regolare mantello, sia perchè più facilmente si sarebbe sviluppata una idrope primitiva della cistifellea, nella quale non esistono mai alterazioni di carattere infiammatorio così spiccate come quelle rilevate nel caso descritto. Per queste ragioni è molto più probabile ammettere il concorso delle due altre cause ricordate, in un periodo successivo allo sviluppo del processo infiammatorio primitivo.

Il reperto anatomo-patologico si accorda anche bene colle modalità del decorso clinico. Coll'insediarsi dell'infezione, o meglio, col pieno sviluppo del processo infiammatorio da essa determinato, si è manifestato il primo accesso colico, il più violento di tutti, con lieve ittero e con febbre; da quell'epoca data la comparsa di una piccola tumescenza alla regione cistica, che andò gradatamente aumentando di volume, fino a raggiungere in pochi mesi quello di un uovo di struzzo, ciò che segna la graduale e lenta trasformazione idropica della cistifellea infiammata.

In fine, la esclusione completa della veschichetta dalla circolazione biliare, la sterilità del suo contenuto ed i caratteri istologici rilevati all'esame delle sue pareti (processi avanzati e quasi completi di cicatrizzazione, modica infiltrazione linfocitaria), che lasciavano supporre, come molto probabile, la completa attenuazione dell'infezione, concorrono a spiegare la poca entità dei disturbi accusati

dalla paziente, che si decise all'atto operativo perchè preoccupata dalla presenza di " un tumore „ nella cavità addominale. La indicazione all'intervento non era assoluta: colla trasformazione idropica della cistifellea e coll'attenuazione completa del processo infiammatorio, già in periodo avanzato di riparazione, la malattia aveva già da sè raggiunto quello stato di latenza, che praticamente corrisponde ad una guarigione clinica; esisteva però una indicazione relativa, data dai disturbi di natura meccanica (stiramenti, sensazione gravativa all'ipocondrio) dovuti alle voluminose dimensioni assunte dalla cistifellea ed alla presenza nella cavità addominale di un organo molto alterato e quindi facile preda, per cause anche minime, di nuove *poussé* infiammatorie, sia per effetto di una nuova infezione, o per un risveglio di virulenza di germi esistenti, allo stato di latenza, nelle pareti stesse della cistifellea; la sterilità dei calcoli e del liquido contenuto nella cistifellea, non è certo una condizione sufficiente per potere negare la possibilità di una simile eventualità.

Il calcolo asettico di colesterina può conservarsi inalterato anche in seguito all'intervento di un processo infiammatorio, che ha determinato la formazione di altri calcoli misti; ciò si verifica soltanto nel caso in cui esso si trova saldamente e completamente incuneato nel collo o racchiuso in una nicchia parietale, che lo esclude completamente dalla cavità cistica. Sia libero, che incluso in un calcolo di combinazione, il calcolo asettico colesterinico venne dall'Aschoff trovato nel 50% delle colecistiti calcolose, per cui si ritenne autorizzato ad affermare " *che in un gran numero di casi alla calcolosi cronica infiammatoria precede la formazione di un calcolo asettico, il quale a sua volta predispone in alto grado la cistifellea alle infezioni secondarie e quindi alla produzione di altri calcoli* „.

La cistifellea da stasi rappresenta già per sè stessa una condizione favorevole all'attecchimento di germi, che può esservi determinato dall'intervento di semplici coefficienti meccanici (urto, caduta, pressione esercitata sull'ipoconchio destro da una cintura troppo stretta, ecc.) o da una malattia intercorrente, quale il tifo, la polmonite, la tonsillite, un catarro gastro-duodenale, ecc. Tale predisposizione all'infezione viene ad essere ancora maggiormente favorita dalla presenza del calcolo di colesterina, il quale, come corpo estraneo, può agire, sia determinando una semplice irritazione locale, sia col rendere ancora più difficile il deflusso della bile, in seguito al suo incuneamento nella porzione del collo o nel cistico. Non è chi non veda la grande importanza delle conclusioni dell'Aschoff nei riguardi della genesi dei calcoli, conclusioni che si basano sull'osservazione di fatti facilmente controllabili. Sopra 18 casi trattati chirurgicamente e da me studiati dal punto di vista anatomo-pato-

logico (Vedi tavola N. 2), ho potuto constatare la presenza del calcolo di combinazione in quattro casi, compreso quello già precedentemente esposto; non credo cosa inutile riferirne completamente le storie cliniche ed il relativo reperto anatomo-patologico, perchè non prive di un certo valore dimostrativo nei riguardi di quanto fu esposto.

Caso 1.° — T. Maria d'anni 40, nubile, levatrice di Milano.

Entrata nel padiglione Zonda dell'Ospedale Maggiore, il 27 Aprile 1920.

Nulla d'importante dal lato ereditario; mestruata regolarmente a 14 anni. — All'età di 21 anni, prima gravidanza a termine con parto e puerperio normali. — Dalla età di 24 anni è affetta da metrite, per la quale venne sottoposta più volte al raschiamento uterino; a 35 anni, aborto spontaneo al 3.° mese. Nel 1918 sofferse d'influenza decorsa con bronco-polmonite diffusa, della durata di circa un mese; da allora l'*a.* cominciò a lamentare disturbi gastrici, caratterizzati da senso di peso alla regione epigastrica, talora di costrizione dolorosa, specialmente a distanza di qualche ora dall'assunzione del cibo, da flatulenze ed eruttazioni acide. Dopo alcuni mesi dall'inizio di questa sintomatologia, ribelle ad ogni cura, cominciò ad avvertire la sensazione della presenza di un corpo voluminoso endo-addominale che si spostava, nella regione dell'ipocondrio, nei cambiamenti di posizione ed in particolare modo nel passaggio dal decubito supino al laterale, senza provocare alcuna sensazione dolorosa. Il 3 Marzo 1920, alle ore 24, in pieno sonno, venne colta all'improvviso da un dolore vivissimo, trafittivo, all'ipocondrio destro, con irradiazione al dorso ed alla regione scapolare destra, accompagnato da brividi intensi, sudore profuso e seguito da vomito biliare, febbre alta (39°), tumefazione dell'addome e lieve ittero; alla regione cistica comparve rapidamente una tumefazione dolente, con edema della cute. — I dolori e l'ittero si attenuarono abbastanza rapidamente, ma la temperatura persistette elevata (38-39°,5) per circa dieci giorni, dopo i quali si mantenne sempre oscillante fra i 37° e 37°,8, con elevazione massima vespertina, talora preceduta da brividi, fino a venti giorni or sono.

La tumescenza alla regione cistica andò facendosi sempre meno dolente, ma non subì che una lieve diminuzione di volume. Riferisce di avere subito un sensibile dimagramento.

Entra all'Ospedale, colla diagnosi di *colecistite calcolosa*, per farsi operare.

Esame obbiettivo. — Donna di costituzione regolare, in buono stato di nutrizione. — T = 36°.4 — P. 62', normale. Nulla di speciale all'esame del cuore e dei polmoni. Accusa un senso continuo di tensione dolorosa all'epigastrio ed all'ipocondrio destro, con lieve dolenzia alla base dell'emitorace destro ed alla regione scapolare dello stesso lato, inappetenza e costipazione.

All'esame dell'addome si avverte una tumescenza in corrispondenza della metà superiore del muscolo retto di destra, la quale presenta la massima sporgenza all'altezza dell'ombelico. — La palpazione rivela, che essa corrisponde ad una massa globosa, dolente, del volume di un'arancia, a margini indistinti, di consistenza dura, a superficie abbastanza regolare. Il suo polo inferiore oltrepassa di 2 cm. l'ombelicale trasversa ed i margini laterali sono compresi fra la linea mediana e l'emiclaveare; è poco spostabile colle escursioni respiratorie, colle manovre manuali e coi mutamenti di posizione della paziente. La sua ottusità si continua con quella del fegato, il cui bordo è palpabile, smusso ed indolente, nelle profonde inspirazioni ed il cui limite superiore di ottusità

raggiunge in alto il corpo della VI^a costa sull'emiclaveare. — Colla palpazione si rilevano due zone, particolarmente dolenti, all'estremità libera della I^a costa destra, ed a livello dell'apice scapolare destro.

All'esame del sangue — H b = 80 — Leucociti = 8000 — Urine normali.

Esame radioscopico e radiografico. — L'ombra epatica non appare aumentata di volume; nulla a carico del tubo digerente. — Sulla lastra radiografica nessuna ombra sospetta di calcoli.

Diagnosi clinica. — *Colecistite* (calcolosa?)

Operazione. — 30 Aprile 1920. — Iniezione di H. M. C. Abbot. — Narcosi eterea. — Incisione laparotomica parallela all'arco costale destro. — L'ipocondrio destro appare occupato da una massa del volume di una grossa arancia, completamente avvolta dal grande omento, che vi aderisce intimamente, contraendo pure aderenze tenaci col margine inferiore del fegato. Liberato l'omento, parte per via ottusa, parte colle forbici, si scopre la cistifellea, del volume di un uovo di tacchina, con pareti tese, di colore biancastro e notevolmente ispessite, sporgente di circa tre dita trasverse dal margine inferiore del fegato, che deborda di circa 3 cm. l'arco costale; il fondo della vescichetta biliare aderisce tenacemente alla faccia superiore del colon trasverso. Nel liberare la cistifellea dal letto epatico, si apre una cavità ascessuale del volume di una noce, contenente pus, denso, giallastro, commisto a sangue, la quale comunica colla cavità della cistifellea attraverso ad un'ampia ulcerazione della sua parete superiore. Nella porzione del collo si palpa un grosso calcolo del volume di una noce, fisso, alla superficie del quale si accolla la parete cistica. — Legatura del dotto cistico in seta, a circa un centimetro dal suo sbocco nel coledoco, non ritenendosi conveniente progredire più oltre nel suo isolamento, per non lacerare delle aderenze omentali, che isolano perfettamente nella regione subepatica una loggia nella quale era situata la cistifellea estirpata. — Per la stessa ragione non si procede all'esplorazione strumentale delle vie biliari profonde, il cui esame digitale esterno non dà a rilevare la presenza di calcoli. — Zaffamento della loggia subepatica e sutura parziale, a strati ed in seta, delle pareti; l'incisione cutanea viene lasciata completamente aperta e zaffata.

La cistifellea estirpata, del volume di un uovo di tacchina, presenta, al limite fra il corpo e la porzione del collo, una strozzatura anulare che le fa assumere l'aspetto di una clessidra; le sue pareti sono molto spesse, rigide e resistenti e sulla sua faccia superiore presenta, a livello del corpo, una ulcerazione a margini irregolari, necrotici, dell'ampiezza di una moneta da venti centesimi, che si apre nella cavità cistica. A livello del collo la parete è più sottile ed aderisce intimamente alla superficie di un grosso calcolo saldamente incuneato; il dotto cistico è pervio. — La mucosa ha perduto la sua configurazione a pieghe, è arrossata e presenta, qua e là, specialmente a livello del corpo, ulcerazioni irregolari a fondo grigio, specialmente estese in superficie e delle infiltrazioni emorragiche diffuse ed a chiazze; in corrispondenza del collo è più sottile ed assai meno alterata. — Nella cavità della cistifellea è contenuto del liquido purulento, commisto a sangue ed a frustoli di tessuto necrosato.

Il calcolo unico, del volume e della forma di una noce, a superficie finemente granulosa, è un tipico *calcolo di combinazione;* in sezione presenta un nucleo grosso quanto una nocciuola, costituito da travate cristalline, irregolari, di colesterina, irradianti da un piccolo centro, puntiforme, giallastro, avviluppato da un mantello stratificato, dello spessore uniforme di circa 3 mm., costituito da uno strato interno più spesso, a struttura finemente cristallina, nel quale si incuneano le estremità delle travate cristalline del nucleo centrale, ed uno sottilissimo esterno, di colore giallo cretaceo.

Esame microscopico del liquido contenuto nella cistifellea. — Si notano numerosi leucociti polinucleati, numerosi globuli rossi e scarsi bacilli, in forma di bastoncini corti e sottili, Gram negativi.

Esame colturale. — Nei terreni di coltura insemenzati col liquido purulento (brodo Tarozzi, agar glucosato in alto strato, agar comune in piastre e brodo comune) sono stati isolati il *bacterium coli* ed *un proteus.* — Le colture del nucleo centrale del calcolo e dello strato più profondo del mantello sono risultate sterili (vedasi Tav. N. 2, Caso N. 8).

Esame istologico della cistifellea. — Il quadro istologico presenta i caratteri di una colecistite ulcero-flemmonosa. Le pieghe della *mucosa* sono quasi completamente distrutte e sostituite da bottoni di tessuto di granulazione, con infiltrazione leucocitaria ed emorragica diffusa; in alcuni punti si notano delle ulcerazioni che si estendono in profondità, attraverso alla muscolare, fino alla fibrosa e nella sottosierosa. — L'epitelio è quasi completamentn distrutto; soltanto al fondo delle insenature comprese fra i bottoni di granulazione e lungo le loro pareti laterali, si notano ancora tracce di rivestimento epiteliale, costituito da cellule cubiche, con protoplasma omogeneo, molto intensamente colorato. — La *muscolare* in alcuni punti è distrutta e sostituita da tessuto di granulazione, riccamente infiltrato di leucociti e di focolai emorragici; dove è conservata si presenta ipotrofica. La *fibrosa* e la *sottosierosa* sono molto ispessite ed il loro limite di separazione non è più riconoscibile; il connettivo lasso ed areolare della sottosierosa sono sostituiti, in parte da tessuto fibroso compatto, in parte da connettivo giovane e di granulazione. I fatti di infiltrazione infiammatoria vi sono molto accentuati; vi si notano cumuli di leucociti, costituenti numerosi e piccoli ascessi miliari, focolai emorragici variamente distribuiti, abbondante infiltrazione leucocitaria perivasale.

Gli *elementi ghiandolari* sono assai scarsamente rappresentati da qualche tubolo isolato nel tessuto di granulazione della sottomucosa e nella muscolare; qua e là, ma assai raramente, al limite fra muscolare e fibrosa, si notano invaginazioni epiteliali, irregolari, sotto forma di fessure (canali di Luschka) rivestite da cellule cilindriche, in discreto stato di conservazione. circondati da accumuli di leucociti, fra i quali alcuni eosinofili. Nel loro lume si nota la presenza di cellule epiteliali desquamate e di numerosi leucociti, con tutta probabilità immigrati attraverso a soluzioni di continuo, bene visibili, delle loro pareti, ed una sostanza amorfa, finemente granulosa, colorata in rosa dall'eosina.

Le alterazioni descritte sono specialmente accentuate nelle sezioni interessanti la parete cistica in vicinanza della perforazione. — Nella porzione del collo i fatti infiammatori sono assai meno spiccati e l'ispessimento della fibrosa e della sottosierosa meno accentuato. Nella mucosa esistono però delle ulcerazioni profonde fino alla fibrosa, già quasi completamente riparate da un tessuto cicatriziale, con modica infiltrazione infiammatoria.

Diagnosi istologica. — Colecistite ulcero-flemmonosa recidivante.

Decorso postoperatorio. — Nei primi tre giorni, fuoruscita di notevole quantità di bile attraverso al drenaggio, che viene tolto in nona giornata e sostituito con altri più piccoli. — Sutura graduale secondaria della cute. — Persiste una piccola fistola biliare, che si chiude completamente e spontaneamente dopo trenta giorni. — L'ammalata viene dimessa, completamente guarita, dopo cinque settimane dall'operazione.

Caso 2.° — G. Alice, d'anni 52, nubile, di Milano.

Operata in una casa di salute di Milano il 7 Aprile 1920.

Padre morto di tubercolosi polmonare, ed una sorella di meningite, all'età di tre anni; una zia sofferse a lungo di calcolosi epatica. Mestruata a 15 anni, le mestruazioni successive furono sempre irregolari per periodo e durata, con fenomeni di dismenorrea ovarica. — Menopausa a 42 anni; nessuna gravidanza. — A 37 anni fu affetta da pleurite essudativa S.ª, della quale guarì completamente, senza apprezzabili conseguenze. — Da circa sei anni l'*a.* soffriva di lievi dolori intermittenti all'ipocondrio destro, con irradiazione alla base dell'emitorace corrispondente, e talvolta alla regione scapolare, che specialmente si manifestavano nelle prime ore della notte, tanto da impedirle di stare coricata sul fianco destro, oppure durante la giornata, a qualche ora di distanza dai pasti, specialmente se copiosi. — Data la loro intermittenza e lieve entità, l'*a.* non vi fece caso, nè credette mai necessario di dover consultare un medico.

Nel Febbraio del 1919, in occasione di una bronchite acuta, l'*a.* ricorda che detti dolori si accentuavano, talvolta in modo violento, nei colpi di tosse. — Il 7 Settembre dello stesso anno, in pieno benessere e nelle prime ore della notte, venne colta da dolori improvvisi e violenti all'epigastrio, con irradiazioni al dorso, accompagnati da brividi intensi, sudori profusi e vomito seguìto da febbre elevata (39°.5). Il giorno successivo i dolori si localizzarono all'ipocondrio ed al fianco destro e conservarono sempre un carattere di particolare violenza, malgrado il largo uso di morfina e l'applicazione locale di fomenti caldi, per circa 5 giorni, accompagnandosi a tumefazione dell'addome ed a febbre molto alta; in seguito andarono lentamente attenuandosi, tanto che l'*a.* potè lasciare il letto dopo 20 giorni. Durante questo periodo l'*a.* non ebbe mai ittero.

Colla stessa fenomenologia insorsero altri due accessi, il 1.° Novembre ed il 1.° Dicembre del medesimo anno, pure senza ittero, ma di più breve durata e di minore intensità. Negli intervalli fra gli accessi, dolori lievi ma continui all'ipocondrio destro, che si esacerbavano dopo i pasti, digestioni difficili con flatulenze, eruttazioni acide, costipazione e sensazione di prostrazione generale. Il 18 Dicembre, altro accesso doloroso colla solita sintomatologia, seguìto dalla comparsa, dopo 24 ore circa dall'inizio della crisi, di una tumescenza molto dolente nel quadrante inferiore destro dell'addome, che indusse il medico curante ed un chirurgo chiamato a consulto, nella diagnosi di appendicite acuta. Dopo circa un mese, i fenomeni dolorosi e la febbre scomparvero completamente, lasciando residuare una tumescenza, del volume di un uovo di piccione, all'altezza circa dell'ombelicale trasversa, sull'emiclaveare, dolente alla palpazione, mobile colle escursioni respiratorie e coi mutamenti di posizione del corpo, e che diminuiva di volume col riposo, per aumentare in seguito ad una lunga stazione eretta. — Il 27 Marzo, altro accesso doloroso come il precedente, con febbre elevata ed aumento notevole e rapido della tumescenza descritta, in seguito al quale l'*a.* si decise di ricorrere al chirurgo.

Esame obbiettivo. — Donna di costituzione gracile, molto deperita. — Apiressia. — P. 76'. — Accusa dolori all'ipocondrio ed al fianco destro, irradianti alla regione del dorso e talvolta anche alla scapola destra. — Addome pianeggiante, a pareti rilasciate, trattabile. Colla palpazione si avverte, a due centimetri circa al disotto dell'ombelicale trasversa, sul prolungamento dell'emiclaveare, la presenza di una tumescenza del volume e della forma di un piccolo uovo di gallina, poco dolente, di consistenza dura, a superficie abbastanza regolare, molto spostabile in senso trasversale e mobile in senso verticale colle escursioni respiratorie; il margine inferiore del fegato, ottuso ed indolente, de-

borda di circa due dita trasverse l'arco costale. — Alla percussione, fra l'ottusità epatica e quella data dalla tumescenza descritta, si avverte un'area di risonanza timpanica. — Urine normali.

All'esame radioscopico il fegato appare sensibilmente ingrandito; le escursioni diaframmatiche sono a destra meno ampie che a sinistra. — Il colon ascendente e la metà destra del colon trasverso, appaiono accollati a canna di fucile, come se l'angolo epatocolico fosse stirato e fissato verso l'alto; angolo epatocolico fisso.

Diagnosi clinica. — È dubbia fra appendicite e colecistite.

Operazione. — Iniezione di H. M. C. Abbot. — Narcosi eterea. — Incisione pararettale destra. — Nessuna alterazione a carico dell'appendice e della regione ileocecale; il colon trasverso arriva in basso a tre dita trasverse al disopra della sinfisi del pube. — Aderente alla pagina superiore del mesocolon trasverso, a breve distanza dall'angolo epatocolico, si avverte la presenza di una tumescenza del volume e della forma di un piccolo uovo di gallina, che viene riconosciuta per la cistifellea, avviluppata da tenaci aderenze, in forma di membrane connettive spesse e resistenti, che vengono in parte scollate, in parte recise colle forbici. — Durante le manovre di dissezione si apre una piccola cavità, compresa fra la faccia inferiore del corpo della cistifellea e la pagina superiore del mesocolon trasverso, contenente una piccola quantità (circa 5 cm^3) di pus denso, giallastro, commisto a sangue. Liberata la cistifellea, che presenta sulla sua faccia inferiore una ulcerazione parziale, corrispondente alla parete superiore della cavità ascessuale aperta, si avverte, nella sua cavità, la presenza di un calcolo del volume di una piccola noce, di forma olivare, saldamente fissato nella porzione del collo. — Fegato prolassato, di colore bruno violaceo, di consistenza dura, a superficie finemente granulosa. — Colecistectomia e legatura in seta del dotto cistico in immediata vicinanza del suo sbocco nel coledoco; l'esplorazione delle vie biliari profonde e della testa del pancreas riesce negativa. Il letto epatico viene ricoperto con un sopraggitto in catgut, che affronta due lembi di seriosa, molto ispessita, dalla quale la cistifellea è stata come sgusciata; sotto di esso viene pure affondato il moncone del cistico. Invaginazione, pure con sopraggitto in catgut, della superficie del mesocolon cruentata durante l'isolamento della vescichetta biliare e recisione di una fimbria connettiva, tesa, in forma di cordone, fra l'angolo epatocolico e la porzione superiore del colon ascendente, causa di un accentuato inginocchiamento. — Drenaggio della regione subepatica mediante un tubo di gomma avvolto in striscie di garza. — Sutura parziale a strati dall'incisione laparotomica, ad eccezione della cute che viene lasciata ampiamente aperta.

La cistifellea estirpata, del volume di un uovo di gallina, presenta, aderenti alla sua superficie, frange connettivali molto spesse ed una ulcerazione irregolare sulla sua faccia inferiore, che interessa parzialmente lo spessore della sua parete. — Le sue pareti sono rigide e molto spesse in corrispondenza del corpo, più sottili a livello del collo, dove aderiscono intimamente alla superficie di un calcolo saldamente fissato, del volume di una piccola noce. Nella sua cavità è contenuta una piccola quantità di liquido denso, filante, giallastro, d'aspetto mucoso purulento. — La mucosa, tumefatta, arrossata, disseminata di chiazze emorragiche e di ulcerazioni superficiali irregolari, ha perduto quasi completamente la sua tipica configurazione a pieghe, specialmente nella porzione del collo, dove si notano delle aree cicatriziali, callose, irregolari, di colore bianco-giallastro, che si continuano sulla mucosa della prima porzione del cistico, il cui lume, sensibilmente ristretto, è circondato da pareti rigide, ispessite.

Il calcolo, di forma regolarmente olivare, di colore giallo-cretaceo, a superficie finemente granulosa, è costituito da un nucleo centrale di colesterina a struttura nettamente raggiata, avviluppato da un mantello stratificato, che presenta il massimo di spessore ai due poli; è un tipico calcolo di combinazione.

All'esame microscopico del liquido contenuto nella cistifellea, si notano scarsi leucociti polinucleati, scarse cellule epiteliali, alcune d'aspetto caliciforme, a grosso nucleo ed a protoplasma finemente granuloso (colorazione con eosina e violetto di genziana) e rarissime forme bacillari dall'aspetto di esili bastoncini, Gram negativi.

Reperto batteriologico. — Dalle colture del liquido purulento e del mantello del calcolo, vengono isolati un tipico *bact. coli* in coltura pura e *lo stafilococco piogeno aureo.* — Gli insemenzamenti del nucleo colesterinico hanno dato colture perfettamente sterili. — (Vedi Tav. N. 2, Caso N. 7).

Esame istologico della cistifellea. — Il quadro istologico è molto simile a quello descritto nel caso precedente, dal quale differisce soltanto per una minore intensità dei fatti ulcerativi a carico della *mucosa* e della *muscolare*, in alcuni punti, specialmente nel collo e del fondo, in avanzato processo di riparazione cicatriziale. Anche le alterazioni a carico della *fibrosa* e *sottosierosa* sono meno spiccate; l'infiltrazione leucocitaria è meno diffusa e limitata a scarsi focolai, variamente disseminati fra densi fasci di tessuto fibroso ed attorno ai vasi, alcuni dei quali, particolarmente nella sottosierosa, sono in preda ad un processo di endoarterite obliterante; fra i leucociti si notano numerosi eosinofili. Gli elementi ghiandolari ed i diverticoli epiteliali (canali di Luschka) sono molto scarsamente rappresentati. — I fatti infiammatori, come nel caso precedente, appaiono specialmente accentuati nelle regioni interessanti la parete cistica, in vicinanza della parte ulcerata a tutto spessore. Negli strati più interni della fibrosa, si notano fibre elastiche in discreto numero.

Diagnosi istologica. — Colecistite ulcero-flemmonosa recidivante.

Decorso postoperatorio. — Nei primi tre giorni scarsa fuoruscita di bile, mista a piccola quantità di sangue, attraverso al drenaggio, che viene tolto completamente in decima giornata e sostituito da uno più piccolo. — Sutura graduale secondaria della ferita cutanea.

L'*a.* viene dimessa dalla casa di salute, completamente guarita, 26 giorni dopo l'operazione.

Caso 3.° — Signora A. IRENE, d'anni 35, maritata, di Milano.

Operata in una casa di salute di Milano, il 12 Gennaio 1920.

Gentilizio immune. — Mestruata regolarmente all'età di 11 anni, ebbe tre gravidanze a termine all'età di 19, 20 e 22 anni, ed un aborto spontaneo al quarto mese, a ventitre. Un figlio morì all'età di diciotto mesi di meningite. Nel 1910 sofferse di pleurite seriosa D.ª che si è ripetuta nei due anni successivi.

Nell'inverno 1917, cominciò a soffrire di disturbi gastrici, consistenti in dolori piuttoso violenti, a carattere trafittivo, alla regione epigastrica, con irradiazioni alla colonna vertebrale, che solitamente insorgevano a distanza di tre, quattro ore dai pasti, e che spesso cessavano col vomito delle sostanze ingerite, tanto che l'*a.* talvolta lo provocava ad arte mediante vellicamento della faringe. — A tali sintomi si accompagnavano un senso molesto di pirosi, eruttazioni acide, stipsi ed un dimagramento progressivo, dalla paziente attribuito ad insufficiente alimentazione. Dal medico curante venne fatta diagnosi di ulcera gastrica e, come tale, curata con esito abbastanza fortunato. I dolori poco a poco si attenuarono e le funzioni digestive migliorarono sensibilmente; solo di tanto

in tanto, a periodi di durata variabile, e specialmente in seguito a pasti molto copiosi, o strapazzi corporali, l'*a.* veniva colta da dolori costrittivi all'epigastrio, seguiti spesso da vomito e, per alcuni giorni, da digestioni laboriose.

La sintomatologia descritta pare sia stata preceduta da una violenta crisi dolorosa, insorta bruscamente ed in pieno benessere ai primi di Gennaio dello stesso anno, nelle prime ore della notte, caratterizzata da un dolore violento all'epigastrio, con irradiazione al dorso ed alla regione scapolare destra, ed accompagnata da brividi, sudori profusi, vomito e lieve elevazione termica; la durata dell'accesso pare non abbia oltrepassato le 24 ore.

Nella seconda metà del 1917, preceduti da un accesso doloroso, ricomparvero, ancor più accentuati, i disturbi già sofferti nello stesso anno, seguiti da un rapido dimagramento che, nei tre mesi prima dell'operazione, portò ad una perdita di peso di circa 14 kilogrammi. — L'ammalata non ebbe mai itterizia, nè febbre, ad eccezione di questi ultimi tempi, nei quali, in seguito ad una crisi dolorosa più acuta delle altre, comparve, accompagnata da lieve rialzo termico, una leggerissima colorazione subitterica della cute, che si dileguò rapidamente.

Esame obbiettivo. — Donna di costituzione generale regolare, molto deperita. — Colorito normale della cute e mucose visibili. — Apirettica; polso normale per ritmo e frequenza. Nessun rilievo clinico degno di nota all'esame del cuore e dei polmoni. All'esame dell'addome non si riscontra che una zona lievemente dolente alla pressione, con appena sensibile contrazione di difesa della parete, sotto all'arco costale destro, in corrispondenza del terzo superiore del muscolo retto; il margine inferiore del fegato è appena palpabile nelle profonde inspirazioni. Nessun rilievo speciale a carico dello stomaco, della milza, dei reni. Reperto normale all'esame delle feci e delle urine.

All'esame radioscopico, non è rilevabile che una lieve dilatazione gastrica.

Diagnosi clinica. — Colecistite? — Esiti di ulcera pilorica?

Operazione. — Iniezione di H. M. C. Abbot. — Narcosi eterea. Incisione laparotomica a baionetta del Kehr. — Cistifellea del volume di un uovo di gallina, col fondo appena debordante dal margine epatico, fissato da sottili aderenze alla prima porzione del duodeno. Nella sua cavità si avverte, colla palpazione, la presenza di un calcolo mobile, del volume di una grossa nocciola. Il fegato, d'aspetto normale, debordа di un dito trasverso l'arco costale; dotto cistico pervio; negativa l'esplorazione delle vie biliari profonde, della testa del pancreas e della regione pilorico-duodenale. — Colecistectomia dall'avanti all'indietro; legatura del cistico con laccio in seta e incappucciamento del moncone con un lembo di sierosa a manicotto, dissecato dalla sua parete. Drenaggio nella regione subepatica. — Sutura parziale, a strati, dell'incisione laparotomica.

La cistifellea estirpata, piriforme, del volume di un uovo di gallina, presenta, aderenti alla superficie inferiore del corpo, delle sottili frange connettivali; nel rimanente della sua sua superficie, è liscia e lucente; le sue pareti sono ispessite e di consistenza dura. Oltre al calcolo, contiene nella sua cavità circa 10 cm^3 di bile densa, filante, di colore verde-oscuro, contenente in sospensione due piccoli grumi molli, verdastri, costituiti da muco e da pigmento. La mucosa, di colore grigio-giallastro, presenta, qua e là, qualche chiazza emorragica puntiforme; la sua conligurazione a pieghe è quasi completamente scomparsa, specialmente in corrispondenza del corpo, dove erano visibili cicatrici. Il calcolo, del volume e della forma di una ciliegia, di colore bruno-oscuro, a superficie leggermente bernoccoluta, è un tipico calcolo di combinazione, con un nucleo centrale raggiato di colesterina, grosso quanto un cece; il mantello, di spessore uniforme, è costituito da tre strati concentrici.

Reperto batteriologico. — *Bacterium coli* tipico, in coltura pura, dalla bile, dai grumi pigmentarî e dal mantello del calcolo; negativa la coltura del nucleo di colesterina (Vedi Tav. N. 2, Caso N. 4).

Esame istologico della cistifellea. — La mucosa appare in gran parte distrutta e sostituita da un tessuto di granulazione ricco di capillari, con scarsa infiltrazione emorragica e parvicellulare diffusa; qua e là, variamente distribuite, si notano tracce di rivestimento epiteliale, costituito da cellule cubiche, che ricoprono le pareti laterali dei bottoni di granulazione più sviluppati e prominenti. — Nelle regioni che interessano il fondo della vescichetta, la *mucosa* è ancora, in alcuni punti, in discreto stato di conservazione, ma riccamente infiltrata da linfociti e da rari leucociti. — La *muscolare* è in parte distrutta, per tratti abbastanza estesi e sostituita da tessuto cicatriziale con scarsa infiltrazione infiammatoria diffusa, che si continua senza limite netto col tessuto della fibrosa; dove è ancora conservata, appare sensibilmente ipertrofica. — La *fibrosa* e la *sottosierosa* si sono fuse in uno strato unico, molto spesso, in alcuni punti costituito da fasci compatti di tessuto fibroso, in altri da tessuto d'aspetto cicatriziale; vi si notano numerosi focolai d'infiltrazione linfocitaria, specialmente in vicinanza dei vasi, alcuni dei quali presentano notevole ispessimento della loro parete, con fatti di endoarterite proliferante. — Le *ghiandole mucose,* dove la sottomucosa è ancor discretamente conservata, sono piuttosto numerose. Nella fibrosa e nella sottosierosa, sono visibili, in discreto numero, dei canali di Luschka, di forma molto irregolare e dilatati, circondati da tessuto di granulazione modicamente infiltrato da cellule rotonde mononucleate; sono rivestiti da epitelio cilindrico ben conservato e contengono, nel loro lume, numerose cellule epiteliali desquamate, con nucleo ben colorato, e qualche piccolo ammasso di sostanza amorfa, di colore bruno intenso, riferibile a masse di pigmento.

Diagnosi istologica. — Colecistite ulcerosa cicatrizzante.

Decorso postoperatorio. — Scarsissima fuoruscita di liquido biliare, che appena imbeve lo zaffo ed i primi strati di garza nei primi due giorni. Il drenaggio viene tolto in ottava giornata e sostituito con altro più piccolo. — L'*a.* lascia la casa di salute dopo 22 giorni dall'operazione, colla ferita quasi completamente cicatrizzata.

Come tipico esempio, non certo di frequente osservazione, dell'incuneamento temporaneo di un calcolo di colesterina in una cistifellea da stasi, riferisco un caso molto interessante, anche dal punto di vista clinico, capitato al tavolo operatorio per speciali contingenze.

Caso 4.° — D. V. Erminia, d'anni 47, casalinga, di Milano.

Entra all'Ospedale il 14 Maggio 1920 (Padiglione Zonda).

Nulla di importante nell'anamnesi famigliare. — Mestruata a quindici anni, le mestruazioni successive furono sempre regolari fino in questi ultimi tempi, nei quali cominciarono a presentare una notevole irregolarità di periodo e durata. — Ebbe una sola gravidanza, a termine, all'età di 23 anni. — Nel 1900 sofferse di febbri malariche per un periodo di otto mesi. — Nel Novembre 1919 venne operata di amputazione della mammella sinistra, con svuotamento del cavo ascellare, per carcinoma. Alla fine di Marzo di quest'anno subì l'asportazione di un nodulo carcinomatoso alla regione ascellare sinistra, appena al di sopra della cicatrice residuata all'operazione precedente.

Dieci giorni prima del suo ingresso all'Ospedale, si accorse, nel vestirsi, della presenza di una tumescenza, della grossezza di un uovo di piccione, all'ipocondrio destro, quasi completamente indolente, anche ad una pressione energica, che nei giorni successivi andò sensibilmente aumentando di volume. Malgrado detta tumescenza non causasse alcun disturbo, consultò subito il medico curante, il quale espresse il dubbio di un tumore dell'angolo colico D.° e consigliò l'ammalata a sottoporsi, al più presto, ad un intervento operativo.

Esame obbiettivo. — Donna di costituzione generale regolare, in buone condizioni di nutrizione. — Cute e mucose visibili, di colorito normale. — Apiretica. — P = normale per ritmo e frequenza. — Nessun rilievo degno di nota all'esame del cuore e dei polmoni. — Alla regione clavipettorale S.ª presenta due cicatrici lineari, residuate agli interventi operativi eseguiti. Urine normali.

Addome pianeggiante, a pareti rilasciate, indolente, trattabile. — All'ipocondrio destro, esaminando l'ammalata in decubito dorsale, appena all'esterno del prolungamento dell'emiclaveare, ed al di sotto dell'arco costale, si avverte, colla palpazione, la presenza di una tumescenza del volume e della forma di un uovo di gallina, a superficie liscia, di consistenza dura, indolente alla pressione, poco ben delimitabile, che sembra continuarsi, senza limite netto, col margine inferiore del fegato, palpabile, tagliente e indolente, a due dita trasverse sotto l'arco costale. La tumescenza descritta segue le escursioni respiratorie, ed è dotata di una discreta mobilità, anche in senso laterale. — Nel secondo giorno di degenza nel reparto, la tumescenza, ancora nettamente palpabile al mattino, scomparve rapidamente, tanto che, alla visita pomeridiana, colla palpazione non si avvertiva, che a stento, una irregolarità, a limiti indistinti, del margine epatico nella posizione stessa nella quale la tumescenza si era manifestata. Ad onta di ciò, l'*a.*, vivamente preoccupata della diagnosi fatta dal medico curante, e nel dubbio si trattasse di una metastasi del sofferto carcinoma della mammella, manifestò insistentemente il desiderio di sottoporsi ad una laparotomia esplorativa.

L'esame radioscopico, praticato quando ancora la tumescenza era ben riconoscibile all'esame clinico, dimostrò la presenza, nell'ipocondrio destro, di un'ombra non molto intensa, a margini suffusi, che si confondeva coll'ombra epatica, senza contrarre alcun rapporto di continuità col colon trasverso. All'esame del tubo gastro-enterico non risultò alcun rilievo importante, ad eccezione di un lieve abbassamento dello stomaco. — Sulla lastra radiografica nessuna ombra sospetta di calcoli.

La singolarità del reperto clinico di una tumescenza, affatto indolente, alla regione cistica, avvertita accidentalmente dall'ammalata senza che accennasse ad un minimo disturbo soggettivo, e scomparsa rapidamente in circa 24 ore, lasciò molto dubbia la diagnosi. — L'ipotesi che si potesse trattare di una distensione della cistifellea, prodotta da un ostacolo temporaneo al normale deflusso della bile, appariva come la più probabile, ma non certo sufficiente a costituire una indicazione, sia pure relativa, ad un atto operativo, che venne eseguito, per espressa volontà della paziente, il 18 Maggio 1920.

Operazione. — Iniezione di H. M. C. Abbot. — Narcosi eterea. — Incisione laparotomica a baionetta del Kehr. — Fegato di aspetto normale, debordante dall'arco costale per circa due centimetri; la cistifellea, allungata, piriforme, a pareti liscie, rilasciate, completamente libere da aderenze, oltrepassa col suo fondo, di circa due dita trasverse, il margine epatico; nella sua cavità si avverte, colla palpazione, la presenza di un piccolo calcolo, mobile, della grossezza di un cece. — Nulla si rileva a carico delle vie biliari profonde e della regione pilorica e pancreatico-duodenale. — Colecistectomia, previo scollamento di due

lembi di sierosa, che vengono affrontati con un sopraggitto in catgut al di sopra del letto epatico e legatura del dotto cistico in seta. — Drenaggio della regione subepatica mediante un piccolo tubo di gomma avvolto in striscie di garza; sutura quasi totale, a strati, delle pareti.

La cistifellea asportata è molto allungata in corrispondenza del collo e del corpo, così da assumere la forma di una pera; il suo volume è di un terzo circa superiore al normale, le sue pareti sono liscie e lucenti e non presentano un sensibile aumento di spessore. Contiene discreta quantità di bile fluida, di color verde chiaro, trasparente; la mucosa non presenta alterazioni apprezzabili a livello del corpo e del fondo; nella porzione del collo, dove si continua col dotto cistico, presenta dei focolai emorragici, sottomucosi. La mucosa appare leggermente arrossata, tumefatta. Il dotto cistico è pervio e presenta caratteri normali.

Il calcolo contenuto nella sua cavità è un tipico calcolo di colesterina, raggiato, del volume di un cece; la sua superficie è molto irregolare e costituita da un intreccio di piccole travate cristalline splendenti. In sezione presenta la tipica costituzione raggiata; nella parte centrale si nota un piccolo ammasso di colore bruno, che si infiltra, per un certo tratto, fra i raggi cristallini.

L'esame batteriologico della bile e del calcolo ha dato reperto negativo (Vedi Tav. N. 2, Caso N. 10).

All'esame istologico, la cistifellea non presenta alterazioni apprezzabili, se si eccettui una scarsissima infiltrazione di linfociti, variamente distribuita nella sottomucosa e nella fibrosa. — Nella mucosa della porzione del collo, si nota in alcuni tratti, abbastanza estesi, l'assenza di rivestimento epiteliale ed una modica infiltrazione emorragica diffusa ed a focolai nella sottomucosa, i cui capillari appaiono fortemente dilatati.

Decorso postoperatorio. — Apirettico e senza incidenti. — Il drenaggio viene tolto in settima giornata e l'ammalata dimessa, completamente guarita, venti giorni dopo la operazione subita.

Il reperto anatomo-patologico non poteva essere più dimostrativo nei riguardi della teoria d'Aschoff sulla genesi asettica dei calcoli di colesterina. Nel caso descritto, l'assenza completa di sintomi soggettivi da parte dell'ammalata, la sterilità assoluta della bile e del calcolo, e la mancanza di alterazioni di carattere infiammatorio nella parete della cictifellea, ne costituiscono una innegabile prova di valore quasi assoluto; dico quasi assoluto, in quanto può essere sollevata l'obbiezione, già avanzata da alcuni patologi alle conclusioni dell'Aschoff, che alla formazione del calcolo possa avere partecipato una infezione di lieve entità, rapidamente scomparsa senza lasciar tracce, ad eccezione della leggera infiltrazione parvicellulare riscontrata nella sottomucosa e nella fibrosa. Sulla dicussione relativa a questa obbiezione non mi fermo, essendomi intrattenuto a lungo nel capitolo relativo al calcolo di stasi (Ved. pag. 106).

Il reperto operativo permette anche una facile interpretazione della sintomatologia e della evoluzione clinica dell'affezione presentata dall'ammalata. Senza dubbio, la tumescenza riscontrata alla regione cistica era da riferirsi ad una distensione biliare della cistifellea,

causata, a sua volta, dall'incuneamento del calcolo nella porzione del collo, e la rapida scomparsa al successivo disimpegno di quest'ultimo, con tutta probabilità facilitato dalle pressioni su di essa esercitate durante i ripetuti esami clinici.

Che l'incuneamento del calcolo fosse realmente avvenuto, stavano a dimostrarlo la lieve tumefazione ed arrossamento della mucosa del collo della cistifellea, rilevato all'esame microscopico e la scomparsa dell'epitelio per alcuni tratti e l'infiltrazione emorragica della sottomucosa, dimostrata dall'esame istologico.

Infine il caso riportato offre anche occasione ad una osservazione, dal punto di vista clinico, non priva di importanza, e cioè che la distensione della cistifellea prodotta dall'incuneamento di un calcolo può verificarsi senza provocare alcun fenomeno doloroso, ciò che a sua volta contribuisce ad avvalorare l'opinione, che le crisi dolorose che si manifestano nella calcolosi epatica, non sono tanto dovute a fattori d'indole meccanica, legate alla presenza dei calcoli, quanto all'intervento di un processo infiammatorio.

La formazione di calcoli infiammatori per l'intervento di una infezione in una cistifellea da stasi, può anche avvenire in assenza di un calcolo asettico o di combinazione; siò si verifica, secondo Aschoff, quando gli agenti infettivi invadono la cistifellea contemporaneamente o subito dopo lo stabilirsi della stasi, senza lasciare il tempo necessario alla formazione di un calcolo colesterinico.

I calcoli stratificati di calce e colesterina sono piuttosto rari, quasi sempre unici, spesso voluminosi, e presentano, nella loro struttura, caratteri molto simili a quelli del calcolo raggiato, dal quale si differenziano per il maggior volume, per la loro superficie liscia, per l'opacità della loro superficie di sezione, che negli strati più periferici presenta una costituzione stratificata, ed in particolar modo per la loro ricchezza in calce. Esistono però delle forme di passaggio, invero molto rare, nelle quali la distinzione fra le due forme può riuscire macroscopicamente molto difficile e qualche volta solo possibile mediante l'analisi chimica quantitativa del loro contenuto in calce.

I calcoli di colesterina, pigmento e calce, si distinguono, in base ai loro caratteri morfologici ed al loro numero, in due varietà e cioè: 1°) *in calcoli di forma tondeggiante, ovale, cilindrica*, di colore bianco giallognolo, a superficie liscia, con strati esterni facilmente friabili, che si riscontrano nella cistifellea, isolati od in scarso numero, raramente superiori a quattro o cinque; 2°) *in calcoli a faccette*, che costituiscono il tipo più comune di tutte le concrezioni biliari conosciute. Sono sempre multipli e possono raggiungere il numero di 5000-6000 e più; il loro volume varia da quello di una nocciuola ad un granello di sabbia; la dimensione più comune è quella di un

pisello. I singoli calcoli contenuti in una medesima cistifellea, presentano approssimativamente la stessa forma e grandezza, più raramente hanno diverse dimensioni; nel primo caso, si può ammettere, come molto probabile, la loro formazione contemporanea, nel secondo, si possono considerare come appartenenti a diverse generazioni, dovute al succedersi di diverse *poussées* infiammatorie. Come la grandezza varia pure il loro colore (dal bianco grigio al verde cupo), che di solito corrisponde a quello della bile che li circonda; nei vecchi e nelle cistifellee nelle quali i processi infiammatorî si sono spenti da lungo tempo, assumono un colore bianco opaco o bianco splendente, per un abbondante deposito di colesterina alla loro superficie.

La loro forma è poliedrica, a faccie multiple, irregolari, ora piane, ora concave o convesse, con spigoli e vertici, più o meno accentuati, acuti o smussi. La variabilità di questi loro caratteri morfologici, deve, con tutta probabilità, attribuirsi alla loro mutua compressione nella cistifellea, che ne permette l'accrescimento soltanto in determinate direzioni. Ad un esame della loro superficie di sezione è facile riconoscere, che nei punti in cui i calcoli sono fra loro a contatto, la stratificazione esterna è poco sviluppata od affatto mancante, nel mentre è maggiormente sviluppata, sia in spessore, che in estensione, in corrispondenza delle loro superfici libere.

Riguardo alla loro struttura, presentano costantemente un nucleo centrale, di colore bruno oscuro, di varie dimensioni, costituito, nei calcoli studiati a fresco, da una massa molle, pastosa, che si lascia facilmente asportare col coltello; attorno al nucleo esiste un guscio stratificato di diversa consistenza, spesso friabile, costituito da strati, più o meno spessi, di numero e colore variabile. L'analisi chimica dimostra, che tanto il nucleo, quanto la corteccia, sono in massima parte costituiti da colesterina, intimamente mescolata ad una quantità più o meno rilevante di calce, sia in combinazione colla bilirubina, che sotto forma di carbonato.

I rapporti quantitativi nei quali i singoli elementi partecipano alla costituzione del calcolo, variano notevolmente da strato a strato; ora, questa diversa distribuzione può darsi dipenda da corrispondenti mutamenti nella composizione quantitativa della bile all'atto della loro formazione, mutamenti che possono verificarsi, sia per variazioni nelle sue condizioni di circolazione, che per l'intensità dei processi di riassorbimento e di essudazione che avvengono nella cistifellea, in preda a processi infiammatorî.

I calcoli di bilirubina e calce sono piccole concrezioni di forma irregolare, di colore bruno intenso o nero, molli, friabilissimi, di volume variabile da un chicco di mais ad un grano di miglio. Chimicamente sono costituiti da pigmenti biliari addensati o da biliru-

binato di calcio, con tracce di colesterina; il più delle volte contengono anche una sostanza chimicamente non definibile, probabilmente fibrina (Schade). Queste concrezioni, che spesso, in sospensione nella bile, costituiscono la cosidetta " *poltiglia biliare* „, si osservano specialmente nelle forme di angiocolite diffusa. Secondo il Naunyn, la loro formazione avverrebbe nelle vie intraepatiche e sarebbe dovuta ad un aumento di eliminazione di calce nella bile, prodotta da una infiammazione catarrale. Dalle vie biliari intraepatiche possono raggiungere la cistifellea e le vie biliari principali e costituirvi anche il nucleo di formazione di altri calcoli misti, a struttura stratificata. Ritengo opportuno ancora ricordare, che le concrezioni biliari ottenute nelle mie esperienze, e con ogni probabilità anche dagli altri sperimentatori, appartengono a questo tipo.

Tipiche concrezioni calcareo pigmentarie, simili a quelle descritte, di solito microscopiche, raramente visibili ad occhio nudo, possono svilupparsi anche nei canali di Luschka dilatati, in seguito ai processi infiammatorî che colpiscono la cistifellea e specialmente quella da stasi. Tali concrezioni, talvolta anche abbastanza ricche di colesterina, e conosciute sotto la denominazione di " *calcoli intramurali* „, in seguito alla loro espulsione nella cavità della cistifellea, potrebbero, secondo l'Aschoff, costituire il nucleo di formazione di nuovi calcoli ed essere causa di recidive vere, postoperatorie. Benchè la dimostrazione obbiettiva della migrazione di questi calcoli microscopici nella cavità cistica non sia ancora stata data e tanto meno quella della neoformazione di calcoli attorno ad essi, pure tale possibilità è degna di essere presa in considerazione e di essere ricordata dal chirurgo, come argomento favorevole alla colecistectomia di fronte alla colecistotomia.

Esiste un'altra varietà di calcoli, ben distinta da quelle descritte, sia riguardo alla loro patogenesi, che alla loro struttura e composizione chimica, rappresentata dai *calcoli pigmentarî emolitici*, che si possono trovare nella cistifellea di individui affetti da ittero congenito splenomegalico (Minkowsky) e che possono essere causa di crisi dolorose molto simili alla colica epatica. Sono concrezioni molto piccole, numerose, di dimensioni variabili da un pisello ad una nocciuola, di colore nero, friabilissime, polimorfe, costituite, in massima parte, da bilirubinato di calcio, con piccole quantità di colesterina e sali biliari. La loro formazione viene attribuita alla secrezione di una bile assai ricca di bilirubina, originata da un processo di trasformazione operato dalla cellula epatica sull'emoglobina, messa in libertà, in grande quantità, dall'eritrolisi.

Il tempo che occorre alla formazione dei calcoli, la loro rapidità di accrescimento ed il loro numero, sono in rapporto diretto colla

intensità del processo infiammatorio e quindi colla quantità di calce che si versa nella bile; perciò i calcoli infiammatorî a struttura cristallina, relativamente poveri di calce, crescono molto lentamente e sono unici, oppure in numero molto limitato, nel mentre quelli molto ricchi in calce subiscono un rapido accrescimento e sono molto numerosi.

Ho creduto opportuno di intrattenermi a lungo sullo studio dei caratteri strutturali e della patogenesi delle singole varietà di calcoli, non soltanto per il suo alto valore teorico, ma anche per la notevole importanza pratica che può avere, sia per il clinico, che per il chirurgo. Il saper distinguere se un calcolo eliminato colle feci o trovato al tavolo operatorio è un calcolo asettico od un calcolo infiammatorio ed il poter desumere, dal suo esame, l'intensità e la durata del processo infiammatorio dal quale ha avuto origine, costituiscono due elementi di giudizio tutt'altro che trascurabili nella scelta dell'indirizzo terapeutico generale e di quello operativo in specie; molto spesso i dati desunti da questo esame si accordano perfettamente con quelli desunti dalla storia clinica della malattia e dall'esame anatomo-patologico delle vie biliari, come ho potuto dimostrare nei casi clinici riferiti.

Di fronte alla classificazione dell'Aschoff, che tanto bene risponde alle esigenze della teoria e della pratica, tutte le altre classificazioni proposte perdono molto del loro valore.

Come esempio di classificazione basata sul criterio chimico o meglio sulla proporzione centesimale dei tre elementi principali che costituiscono i calcoli, riporto, nella seguente tabella, quella proposta dal Ritter:

	1ª classe	2ª classe	3ª classe	4ª classe	5ª classe	6ª classe	7ª classe	8ª classe
Colesterina	98.10	97.10	70.60	64.20	81.40	83.40	tracce	0.
Materie organiche	1.50	2.10	22.90	27.40	15.40	12.40	75.20	18.10
„ inorganiche	0.40	0.50	0.50	8.40	3.20	3.80	24.80	81.90

Il Naunyn ritiene inutile ed impossibile qualsiasi classificazione che abbia per base la patogenesi, perchè tutti i calcoli hanno, secondo la sua teoria, un'unica origine e cioè l'infezione. Qualunque sia la loro struttura, essi non rappresentano che le diverse forme di evoluzione di un medesimo processo.

Il Boysen, abbastanza recentemente, in seguito ad un lungo e minuzioso studio morfologico, ha distinto quattro varietà di calcoli e cioè, *calcoli di colesterina*, *calcoli a faccette*, *calcoli di colesterina stratificati* e *calcoli pigmentarî*.

Se morfologicamente tale classificazione si accorda in parte con quella dell'Aschoff, è perfettamente antitetica dal punto di vista patogenetico, in quanto il Boysen è riuscito a concludere, con una lunga serie di ragionamenti, più o meno logici e scientifici, che qui sarebbe troppo lungo il ripetere (1), che la concrezione primitiva dalla quale derivano tutte le altre varietà è rappresentata dal calcolo pigmentario di bilirubinato di calcio, e che l'infezione non soltanto è il fattore essenziale e determinante della formazione del calcolo primitivo, ma anche la causa di tutte le sue trasformazioni successive. Non ritengo opportuno soffermarmi ad esporre nei loro particolari i complicatissimi processi pei quali, secondo il Boysen, tali trasformazioni avvengono; ricorderò soltanto brevemente ed a titolo d'esempio, quelle che conducono alla costituzione di un calcolo di pura colesterina. Dai calcoli multipli di bilirubinato di calce, si formerebbero, in un primo tempo, i comuni calcoli multipli poliedrici di colesterina, pigmenti e calce; in seguito, per cause sconosciute, avverrebbe la loro dissoluzione, ad eccezione di uno, dal quale, per processi di sostituzione assai complessi, si svilupperebbe il calcolo colesterinico raggiato. Ora, siccome l'infezione è quella che presiederebbe ai detti processi di dissoluzione e di trasformazione, il calcolo di pura colesterina dovrebbe trovarsi, secondo il Boysen, in cistifellee molto alterate, ciò che è assolutamente contrario a quanto è stato dimostrato dall'Aschoff, con molta maggior chiarezza e metodo scientifico.

Solubilità dei calcoli. — Prima di esaurire l'argomento relativo alle proprietà fisico-chimiche dei calcoli, non credo privo di un certo interesse, scientifico e pratico, spendere ancora qualche parola sulla questione della solubilità dei calcoli, tanto dibattuta specialmente nel campo terapeutico.

La possibilità che un calcolo costituito abbia a dissolversi spontaneamente, più o meno completamente, fu già ammessa dal Frerichs, il quale ritenne come dovute ad una parziale dissoluzione della colesterina e del bilirubinato di calcio, operata dalla bile alcalina, le perdite di sostanza che non di rado si riscontrano nei calcoli biliari ed in particolar modo in quelli che hanno a lungo soggiornato nella cistifellea. Tale supposizione venne confermata da esperienze di

---

(1) Per il lettore che desiderasse seguirli li potrà trovare nella pubblicazione del Boysen *Über Struktur und die Pathogenese der Gallensteine*. - *Berlin-Karger, 1909.*

M. Lawes, il quale, nelle sue ricerche sulla riproduzione sperimentale della calcolosi coll'introduzione di piccoli calcoli di colesterina, pigmento e calce o di frammenti di essi nella cistifellea di cani, ebbe a constatare la loro lenta, ma costante diminuzione di peso, a volte fino alla loro completa scomparsa. Esperienze analoghe (1) furono eseguite da molti altri sperimentatori, fra i quali ricorderò il Bain, il quale, introducendo calcoli di diversa specie nella cistifellea di animali da esperimento, associandovi in alcuni casi l'inoculazione di colture pure di *bact. coli*, allo scopo di produrre una colecistite, concluse, che generalmente i calcoli introdotti nella vescichetta biliare, con tutte le regole di asepsi, vengono disciolti in un periodo variabile da otto a nove settimane, nel mentre, quelli introdotti in cistifellee infiammate, vanno soggetti ad una parziale riduzione di peso e di volume. V. Hansemann, assai più recentemente, affermò che i calcoli umani, nei quali la colesterina rappresenta l'elemento costitutivo principale, introdotti nella cistifellea di cani, vanno soggetti ad una dissoluzione relativamente rapida, calcolabile con una perdita giornaliera di sostanza, variabile da 10 a 15 mmgr.; soltanto i calcoli di bilirubinato di calce sarebbero insolubili nella bile normale.

Il D'Amato, in Italia, confermò sperimentalmente i risultati di Hansemann, avendo ottenuto, in calcoli lasciati da 30 a 50 giorni nella cistifellea di cani, una perdita giornaliera di sostanza, variabile da gr. 0,007 a gr. 0,014.

L'azione solvente della bile sui calcoli, venne pure esperimentata *in vitro* da Glaser e Lövy, i quali, sperimentando con miscele, in adatte proporzioni, di bile sterile e di calcoli di colesterina, pigmento e calce, ridotti in minutissimi frammenti, tenute in termostato per sedici giorni, constatarono, al termine di detto periodo, che la massa dei calcoli polverizzati aveva subito una diminuzione di peso valutabile dal 6% al 7%. Dal punto di vista sperimentale, la possibilità che un calcolo possa dissolversi spontaneamente si può quindi dire dimostrata, almeno pei calcoli prevalentemente costituiti da colesterina; rimane però a stabilire, se i risultati sperimentali possono riferirsi, senza eccezione, anche alla patologia umana. Il Naunyn e l'Aschoff, che si sono interessati allo studio dell'argomento, sono molto scettici al riguardo; ambedue gli autori, basandosi su reperti operativi e di autopsia, pur ammettendo, che anche nell'uomo un calcolo possa dissolversi spontaneamente nell'ambiente stesso nel quale si è formato, ritengono tale eventualità molto rara e quindi, dal punto di vista pratico, trascurabile. Il Naunyn, sopra 1000 autopsie, soltanto

---

(1) I risultati di queste esperienze sono riportati nell'opera del Kehr: "*Praxis der Gallenwege-Chirurgie in Wort und Bild*". München - Lehmann's Verlag, Vol. I, pag. 291, 1913.

in dieci casi avrebbe trovato dei calcoli biliari in processo di parziale dissoluzione. Il Kehr, nelle sue numerose operazioni, avrebbe molto raramente osservato segni di parziale dissoluzione e soltanto nei casi complicati a gravi alterazioni infiammatorie, con essudato abbondante, purulento e fetido, per cui fu indotto a ritenere, che le gravi infezioni biliari ne possono rappresentare una condizione favorevole.

Quali siano le cause che presiedono al riassorbimento di un calcolo è difficile dire; con tutta probabilità si tratta di un fenomeno altrettanto complesso come quello della sua formazione, soggetto all'influenza di fattori diversi, quali la composizione chimica del calcolo, lo stato chimico-fisico della bile, la concomitanza o meno di un processo infiammatorio, la facilità maggiore o minore del deflusso della bile che sta a contatto col calcolo, e quindi del suo ricambio, la presenza o meno di germi nella cistifellea. Il campo sperimentale è stato, a questo riguardo, battuto in tutte le direzioni possibili, ma con scarsi risultati; lo stesso si può dire delle numerosissime esperienze eseguite per scoprire le sostanze chimiche adatte a promuovere o favorire il dissolvimento dei calcoli, per quanto la terapia medica ne vanti ancora oggi un buon numero. I risultati, assai spesso contradditori, devono essere considerati ed accettati con molta prudenza, poichè è ormai nota l'obbiettività ed il rigorismo scientifico col quale vengono sperimentati i prodotti terapeutici. Ciò che oggi si può affermare e sostenere, senza timore di sbagliare, anche in base al giudizio ed all'esperienza dei clinici più autorevoli, è che per ora non si conoscono sostanze capaci di sciogliere i calcoli e che ad ogni modo, anche se esistessero, avrebbero un ben scarso valore terapeutico, in quanto il dissolvere un calcolo non vuol dire curare e tanto meno guarire la litiasi; ritornerò sull'argomento quando tratterò dell'indicazioni della cura chirurgica.

2. - Sede di formazione dei calcoli.

La sede principale di formazione dei calcoli è la cistifellea, per la semplice ragione, che in essa, più che in qualunque altro segmento dell'albero biliare, esistono le condizioni favorevoli al prodursi della stasi e quindi all'insediarsi di una infezione. Con questo però non ne rappresenta la sede esclusiva, poichè calcoli possono formarsi primitivamente anche nelle vie intraepatiche, nel dotto epatico e nel coledoco.

I calcoli che si formano nelle vie intraepatiche, sono rappresentati esclusivamente o da semplici concrezioni molli, costituite da bile addensata, o da piccoli calcoli di bilirubinato di calcio, che raramente oltrepassano le dimensioni di un pisello; non si conoscono, per ora, casi nei quali si siano trovati calcoli contenenti colesterina. Malgrado alcuni autori abbiano voluto considerare dette concrezioni come immigrate dalla cistifellea, molti fatti stanno a dimostrare, in modo sicuro, la loro formazione *in situ* e cioè: il loro numero, spesso considerevole, l'assoluta mancanza di colesterina nella loro composizione ed il fatto, che anche in seguito ad interventi radicali, quale la colecistectomia con coledocotomia, in molti casi ed anche a distanza di quindici giorni e più dall'operazione, venne spesso osservata la fuoruscita di numerosi calcoli, coi caratteri descritti, attraverso al drenaggio introdotto nell'epatico o dalla fistola biliare residuata.

Raramente la calcolosi intraepatica esiste da sola; quasi sempre è associata alla presenza di calcoli, di vario tipo, nella cistifellea e nelle vie biliari principali. Secondo le statistiche del Beer e quelle antecedenti dello Schroeder, si riscontrerebbe con una frequenza variabile dall'8 al 12% circa dei casi, secondo Riedel, Kher e Körte con una frequenza assai minore; tale divergenza di dati è forse dovuta al fatto, che la percentuale del Beer si riferisce a reperti di autopsia, mentre quella degli altri autori a reperti operativi, i quali, per ragioni evidenti, peccano spesso di precisione.

Le condizioni che presiedono alla formazione dei calcoli nelle vie intraepatiche, non si conoscono esattamente; con tutta probabilità devono concorrervi la stasi e l'infezione, poichè detti calcoli si trovano sempre nei casi di ostruzione calcolosa delle vie biliari principali, quando cioè sono presenti i due fattori ricordati. Che la stasi da sola sia insufficiente a spiegarne la genesi, lo dimostrano i risultati delle indagini del Beer, il quale non ne osservò mai in 74 casi di ostruzione non calcolosa del coledoco, e che l'infezione

sia invece un fattore necessario, lo attestano i caratteri morfologici e chimici dei calcoli stessi ed il fatto, che colla loro presenza si associano sempre fenomeni di angiocolite diffusa.

La conoscenza della litiasi intraepatica e delle condizioni nelle quali si sviluppa, è importante dal punto di vista pratico, in quanto essa implica la necessità di un intervento precoce e radicale nella litiasi del coledoco, per prevenirne lo sviluppo, ed il drenaggio dell'epatico, il solo mezzo che possa permettere ed assicurare l'eliminazione secondaria dei calcoli all'esterno.

La formazione primitiva di calcoli nel coledoco e nei dotti epatici rappresenta una eventualità molto rara, quasi eccezionale, la cui possibilità è stata dimostrata in alcuni casi operati di colecistectomia, associata a coledocotomia con sutura od a drenaggio dell'epatico, nei quali, ad un secondo intervento, venne riscontrata la presenza di calcoli nel coledoco, neoformati attorno ad un frammento di filo di seta da sutura, od a fili di garza o di cotone lasciati o caduti nelle vie biliari in occasione della prima operazione (Kehr); ciò avviene specialmente quando il drenaggio delle vie biliari è stato insufficiente a dominare completamente i fenomeni di angiocolite.

L'Aschoff riferisce, a questo proposito, un caso molto dimostrativo, nel quale vennero all'autopsia riscontrati nel coledoco due calcoli, uno situato nella porzione sopraduodenale, il cui nucleo era costituito da un piccolo calcolo a faccette, certamente immigrato dalla cistifellea, ed un altro situato a monte, con una costituzione morfologica e chimica identica a quella degli strati d'inviluppo del primo, che ne dimostrava, con molta evidenza, la formazione *in situ*.

Se, come ho detto, la formazione primitiva dei calcoli nel coledoco è eccezionale, molto frequente è invece l'accrescimento che subiscono quelli che vi sono immigrati dalla cistifellea, accrescimento che determina attorno ad essi la formazione di un guscio, più o meno spesso, irregolare, molto friabile, costituito da bilirubinato di calcio; la colesterina vi è assente o presente soltanto in tracce. Molto spesso, alla sezione di un calcolo ostruente il coledoco e più raramente l'epatico, è infatti facilmente riconoscibile, nella sua parte centrale, il calcolo primitivo migrato dalla cistifellea, sia sotto forma di un calcolo di colesterina e calce stratificato, sia di una concrezione tipica a faccette, raramente di un calcolo di colesterina raggiato. La forma cilindrica o di un ovoide allungato (di nocciolo di dattero) ed il volume enorme che spesso assumono i calcoli del coledoco, incompatibile colla loro migrazione attraverso lo stretto lume del cistico, sono appunto dovuti al loro accrescimento secondario, il quale si verifica specialmente in corrispondenza dei poli, ed in particolar modo di quello centripeto, che si oppone alla corrente

biliare. Tenendo presente queste particolarità di struttura, può riuscire facile, all'esame del calcolo, stabilire presso a poco la data della sua migrazione e l'entità del processo infiammatorio, elementi che si possono considerare come proporzionali allo spessore del mantello d'inviluppo, nonchè la posizione che occupava nel coledoco, tutti dati, per il chirurgo, non privi di un certo interesse.

3. - Migrazione dei calcoli.

La migrazione di un calcolo dalla cistifellea può avvenire attraverso le vie anatomiche normali, rappresentate dalle vie biliari, od attraverso ad ulcerazioni della cistifellea, del coledoco ed a tragitti fistolosi, ecc. Nel primo caso, il calcolo può arrestarsi in un segmento qualunque dell'albero biliare, oppure giungere nell'intestino, nel quale può soffermarsi o dal quale può venire espulso colle feci; nel secondo caso, può migrare nei diversi organi contenuti nella cavità addominale ed eccezionalmente anche nella cavità toracica.

* * *

Migrazione attraverso alle vie naturali. — Le cause che determinano la migrazione normale di un calcolo non sono ancora ben conosciute, in quanto non ne è possibile una dimostrazione diretta; ciò nonostante è opinione generale, che essa sia dovuta a contrazioni rapide, violente ed improvvise della cistifellea ed all'aumento della pressione endocistica. L'Aschoff ed il Kehr attribuiscono a questo secondo fattore una maggior importanza che non al primo, specialmente nelle forme di litiasi infiammatoria, nelle quali, nel mentre è facile e logico ammettere un aumento della pressione endocistica per il riversarsi nella cavità della cistifellea dell'essudato infiammatorio, non lo è altrettanto l'invocare le contrazioni della muscolatura della vescichetta, più o meno gravemente alterata dai processi infiammatorî e quindi sensibilmente compromessa nel suo potere contrattile. Lo stesso momento meccanico deve agire nella progressione del calcolo espulso dalla cistifellea, attraverso il dotto cistico, poichè, almeno nella sua metà prossimale, esso manca di una tunica muscolare sviluppata al punto da potersi ritenere capace di indurre una progressione attiva del calcolo. La contrazione attiva della parete cistica è più facile intervenga in una cistifellea da stasi od in preda a processi infiammatorî di lieve entità, determinata, sia da stimoli estrinseci, di natura traumatica (piccoli traumi alla regione

cistica, stiramenti, sforzi corporali, ecc.), sia da stimoli endogeni, di natura sconosciuta, pei quali si può ammettere, come molto probabile, la distensione, talora rapida ed improvvisa, alla quale possono andare soggette le vie biliari durante la digestione.

In seguito alla loro espulsione dalla cistifellea, qualunque sia la causa che la determina, i calcoli passano nel cistico, dove possono venir trattenuti e fissati stabilmente tra le pieghe delle valvole di Heister; ne può derivare allora una ostruzione completa od incompleta del dotto, a seconda dei rapporti esistenti fra il volume del calcolo ed il diametro del suo lume. Nel primo caso, avviene l'esclusione completa della cistifellea dalla circolazione biliare, con conseguente trasformazione idropica; nel secondo, una quantità più o meno abbondante di bile può filtrare fra la superficie del calcolo e la parete del cistico, oppure, ciò che avviene più raramente, il calcolo può funzionare da valvola, in quanto può permettere l'afflusso della bile nella vescichetta ed impedirne l'efflusso. Le eventualità considerate possono verificarsi qualunque sia il punto del cistico nel quale il calcolo si è arrestato, ad eccezione del calcolo a valvola, la cui sede più frequente è a livello del punto di passaggio fra il dotto cistico e la porzione del collo.

Le alterazioni che la presenza dei calcoli determinano nel cistico, sono variabilissime; talora le pareti del dotto si accollano intimamente alla superficie del calcolo incuneato, tanto che la separazione può riuscire molto difficile senza produrre lacerazioni; altre volte invece, e ciò si verifica specialmente per la presenza di calcoli multipli, il dotto si dilata enormemente per tutta la sua lunghezza, fino a raggiungere il diametro della cistifellea; generalmente si conserva un breve segmento più ristretto, talvolta trasformato in un cordone fibroso, impervio, più o meno spesso, nel punto in cui esso sbocca nel coledoco. Un tratto della parete del cistico può dilatarsi in forma di un diverticolo sacciforme, a volte così voluminoso da essere difficilmente distinto dalla cistifellea, il quale racchiude il calcolo in una nicchia che lo isola, più o meno completamente, dal lume biliare.

Nei casi in cui il cistico decorre parallelo ed addossato al coledoco, i calcoli in esso incuneati possono determinarne, per compressione, una occlusione; tale eventualità, benchè rara, merita di essere ricordata, per l'importanza che può assumere dal punto di vista operativo.

Quando il calcolo oltrepassa il cistico, può risalire verso l'epatico e lungo le sue branche di biforcazione, ciò che avviene quando nella via principale esiste una ostruzione; diversamente scende nel coledoco seguendo la direzione della corrente biliare. La conformazione di questo canale non è cilindrica ma ad imbuto, in quanto il

suo diametro va sensibilmente diminuendo, a misura che si avvicina al suo sbocco nell'intestino, dove misura all'incirca 6 mm., nel mentre è di 12-15 mm. alla sua origine. Per questa particolarità anatomica, i calcoli si arrestano di preferenza nella sua porzione retroduodenale e pancreatica, dove il tessuto ghiandolare che lo circonda oppone anche una certa resistenza alla sua dilatazione. Ciò non toglie però, che molto spesso negli interventi operativi si trovino dei calcoli anche nella porzione sopraduodenale, i quali malgrado la loro piccolezza rispetto al lume del dotto e la loro perfetta mobilità, non hanno progredito verso il segmento più ristretto del canale ad onta della spinta continua che avrebbero dovuto subire da parte della corrente biliare e delle contrazioni della parete del coledoco.

Come si vede, le cause che presiedono alla progressione od all'arresto dei calcoli nelle vie biliari non sono molto chiare e debbono essere probabilmente più complesse di quanto comunemente si crede; certamente le contrazioni delle pareti del dotto principale, il flusso biliare, il volume del calcolo e la conformazione anatomica ricordata, sono tutti elementi della massima importanza, alla cui diversa associazione deve attribuirsi il diverso comportamento dei calcoli nella loro migrazione.

Come nel cistico, così anche nel coledoco i calcoli possono essere unici o multipli, fino a raggiungere un numero considerevole; non sono rari nella letteratura chirurgica i casi nei quali, colla coledocotomia, vennero estratti da 50 a 100 calcoli. Naturalmente quanto più i calcoli sono numerosi, tanto minore è la loro dimensione, che può raggiungere quella di un chicco di frumento; la molteplicità e la loro piccolezza sono due condizioni, dal punto di vista chirurgico, molto sfavorevoli, in quanto rendono difficile e laboriosa la completa evacuazione del dotto, anche colla tecnica più accurata, tanto che non si può mai essere certi di averli asportati tutti, specialmente quando il coledoco è molto dilatato e presenta delle estroflessioni delle sue pareti, nelle quali i calcoli possono celarsi e passare inosservati anche alle esplorazioni più diligenti.

I calcoli molto voluminosi sono assai rari; generalmente si tratta di calcoli cresciuti *in situ,* dopo la loro migrazione dalla cistifellea, per apposizione di altri strati. Il tipo più comune di calcolo che si riscontra nel coledoco, è il calcolo misto, moriforme, ovale e più spesso faccettato; assai più raro è il calcolo di combinazione, ed assolutamente eccezionale quello di colesterina pura. Dal punto di vista chirurgico è bene tener presente, che il calcolo faccettato è raramente unico, per cui la sua presenza deve indurre il chirurgo ad una diligentissima esplorazione strumentale delle vie biliari profonde

e specialmente della porzione retroduodenale e dell'ampolla di Vater, allo scopo di evitare le spiacevoli conseguenze di una operazione incompleta.

Il calcolo può essere mobile nel lume del dotto, oppure saldamente incuneato o addirittura incistato in una estroflessione sacciforme delle sue pareti; l'incuneamento e l'incistamento laterale si verificano specialmente nella porzione retroduodenale e più ancora nell'ampolla di Vater, tanto che il calcolo non può essere liberato, che incidendo direttamente la parete al disopra di esso. L'incistamento laterale, più che l'incuneamento, presenta dal lato chirurgico una particolare importanza, in quanto può permettere comodamente il passaggio di una sonda, anche di grosso calibro, senza essere avvertito.

Il calcolo, anche se fisso, raramente determina per sè stesso una ostruzione assoluta del coledoco, in quanto la bile, sia pure in piccola quantità ed a stento, filtra sempre fra il calcolo e la parete; l'occlusione completa si verifica soltanto in maniera temporanea, in causa di *poussées* infiammatorie, che producono una tumefazione della mucosa a ridosso del calcolo.

La dilatazione del dotto a monte del calcolo ostruente è la regola, ed è reperto relativamente comune negli interventi operativi, per occlusione cronica, trovare il coledoco grosso come un'ansa del tenue ed anche più. Tale modificazione non dipende soltanto dal volume dal calcolo o dal grado di occlusione che vi determina, ma anche dell'intensità del processo infiammatorio che vi si associa, il quale produce alterazioni tali delle pareti, da renderle meno elastiche e resistenti alla pressione che su di esse si esercita a monte dell'ostacolo; in questo senso agiscono specialmente i processi ulcerativi, colla distruzione degli elementi contrattili della tunica muscolare. Generalmente la massima dilatazione colpisce la porzione sopraduodenale, la quale, in tali condizioni, può venire scambiata colla cistifellea, che non di rado, nei casi di occlusione cronica del coledoco, è molto retratta, avviluppata e nascosta da aderenze e talvolta ridotta al volume di una fragola o di una ciliegia.

La calcolosi delle vie biliari profonde è una complicazione abbastanza frequente della litiasi vescicolare; tale frequenza risulterebbe del 18% nelle statistiche del Kehr e del Riedel, del 20% e del 15% in quella di Mayo Robson e W. Mayo. I calcoli nel coledoco possono rimanere latenti per lungo tempo, specialmente quando si tratta di un calcolo unico, mobile, di piccole dimensioni, con una lieve infiammazione concomitante; più spesso però, la loro presenza viene segnalata da sintomi, più o meno gravi, che quasi sempre sono in relazione con fenomeni infettivi, ad eccezione del caso in cui si tratta di un calcolo molto voluminoso.

* * *

Migrazione anormale dei calcoli. — I processi ulcerativi delle vie biliari, siano essi determinati dall'azione meccanica prodotta dal calcolo sulle loro pareti o, come è assai più probabile, dal processo infiammatorio, sono quelli che preparano la via alla migrazione extra-epatica dei calcoli.

Il processo di ulcerazione o di infiammazione della cistifellea e del coledoco, si propaga agli organi vicini già fissati alle vie biliari da aderenze, più o meno solide, e determinando in essi una perforazione, dà luogo alla formazione di un tragitto fistoloso attraverso il quale può passare il calcolo; se le aderenze cogli organi circostanti non si sono in precedenza costituite, la perforazione della cistifellea o delle vie biliari si apre direttamente nella cavità addominale.

Le comunicazioni più frequenti stabilite dalle fistole biliari sono quelle col tubo gastro-enterico, e più specialmente, in ordine di frequenza, col duodeno, col colon trasverso, collo stomaco, col digiuno e coll'ileo; eccezionali sono le comunicazioni colle vie urinarie (bacinetti renali, ureteri e vescica) e le fistole pleuro-polmonari. Quando un processo di peritonite adesiva salda la cistifellea alla parete addominale, può, in seguito ad una perforazione delle sue pareti, formarsi una raccolta ascessuale saccata, che può aprirsi all'ipocondrio destro, sotto l'arcata costale, in vicinanza all'ombelico, raramente all'epigastrio, nella regione del fianco o nella fossa iliaca destra; in segnito all'apertura spontanea dell'ascesso, ne residua un tragitto fistoloso che mette in comunicazione il lume delle vie biliari coll'esterno. Attraverso a tutte queste vie, alle quali ho brevemente accennato, può avvenire la migrazione dei calcoli; la più frequente è quella verso l'intestino, anzi si può dire con certezza che i calcoli molto voluminosi, le cui dimensioni superano quelle di una nocciuola, i quali vengono eliminati attraverso l'intestino, devono essere considerati come emigrati attraverso una fistola bilio-intestinale, nella gran maggioranza dei casi esistente fra la cistifellea e il duodeno, o fra la cistifellea e l'angolo colico destro. I calcoli emigrati attraverso fistole vescico-gastriche, possono venire espulsi all'esterno per mezzo del vomito.

Le immigrazioni nelle vie urinarie e genitali della donna, sono affatto eccezionali; le più frequenti sono quelle che avvengono nella vescica. Faber riferisce il caso di una donna che eliminò, coll'urina, 16 calcoli biliari nel periodo di due anni, nella quale, 35 anni più tardi, venne all'autopsia constatato un tragitto fistoloso fra la ci-

stifellea e la vescica; altri casi del genere sono stati pubblicati da Guterbock, Pelletan, Murchison, Roberts e più recentemente da Bernard; Fauconneau-Dufresne riferisce un caso di Frank, nel quale esisteva una fistola colecisto-vaginale. Come curiosità anatomo-patologiche possono considerarsi i pochi casi conosciuti di migrazione nella vena porta (Devay, Murchison, Roth) citati dal Naunyn e dal Moynihan. Il Devay, in una donna di 67 anni, trovò, nella vescichetta biliare raggrinzata, un calcolo incistato del peso di 3 grammi ed i dotti cistico e coledoco ridotti ad un cordone fibroso, nel mentre la vena porta, due volte più voluminosa della cava inferiore, conteneva nel suo ramo destro un calcolo lungo cm. 2,50, costituito da colesterina e pigmenti biliari.

L'espulsione dei calcoli attraverso fistole bilio-cutanee è pure eccezionale; si conoscono casi rarissimi di migrazione calcolosa pleuro-polmonare.

* * *

Ileo da ostruzione calcolosa. — I calcoli, arrivati nell'intestino, possono produrre parecchi disturbi ed essere causa di occlusioni intestinali. Il calcolo, eccezionalmente può risalire verso lo stomaco e fissarsi nel piloro producendovi stenosi (caso di Gaillard, Montprofit ed altri), ma generalmente, sospinto dai movimenti peristaltici, progredisce verso il basso, dove tende ad arrestarsi nella sezione più ristretta del tubo gastro-enterico. Ora, se si considera che il lume intestinale va gradatamente restringendosi a misura che si avvicina alla valvola ileo-cecale, è facile comprendere come le ostruzioni siano più facili nella porzione terminale dell'ileo, che non nel duodeno e nel digiuno, dove sono eccezionali.

Quando il calcolo oltrepassa la valvola del Bauhino, è difficile che non venga espulso, malgrado siano state osservate anche ostruzioni del grosso intestino, per l'arrestarsi dei calcoli nell'*S* iliaca o nel retto, al disopra dello sfintere. I calcoli che determinano l'ostruzione sono generalmente molto voluminosi e nella grande maggioranza dei casi (secondo Le Roy in 105 casi sopra 111) giungono nell'intestino attraverso fistole bilio-intestinali; eccezionalmente sono calcoli che vi sono immigrati attraverso le vie naturali e che hanno secondariamente assunto maggiori dimensioni per deposizioni di fosfati o carbonati di calcio, in seguito ad un prolungato soggiorno nel tubo gastro-enterico.

Che un calcolo, durante la sua migrazione, possa arrestarsi ed occludere il lume intestinale, perchè trattenuto da un ostacolo determinato da alterazioni patologiche (stenosi pregresse, inginocchiamento di un'ansa da aderenze), o perchè s'impiglia nella valvola

del Bauhino, è facilmente comprensibile; altrettanto difficile riesce invece il definire le cause per le quali un calcolo si arresta in un segmento intestinale normale, ostruendolo. Il volume, per quanto considerevole, non può considerarsi come una causa sufficiente, perchè al massimo può raggiungere quello di un uovo di gallina e d'altra parte, non di rado, come affermano Kirmisson e Rochard, calcoli più piccoli di una nocciola possono occasionare l'occlusione. Bisogna quindi invocare l'intervento di una causa d'indole funzionale, ovvero una contrazione spastica, locale e riflessa dell'intestino, a ridosso od al di sotto del calcolo, sia essa determinata dalla presenza del calcolo stesso, che dallo stato irritativo o dalle ulcerazioni da esso prodotte nella mucosa intestinale (Körte, Riedel, Chauffard ecc.).

Tale spasmo troverebbe la sua dimostrazione nel fatto, che all'atto operativo, in molti casi il calcolo venne trovato facilmente mobile nella porzione d'intestino superiore al suo punto d'arresto, nel mentre era impossibile la sua progressione nel segmento intestinale sottostante, notevolmente contratto; in alcuni casi si è anche osservata la rapida e spontanea scomparsa dei fenomeni di ostruzione e la loro riproduzione successiva, dopo un periodo variabile, anche abbastanza lungo (Leriche e Cotte), con crisi di occlusione intermittente, ciò che riuscirebbe difficile a spiegarsi, se non ammettendo l'intervento di un fattore funzionale capace di risoluzione spontanea, quale appunto la contrazione spastica dell'intestino. Con questo non si può escludere anche l'intervento di cause di natura infiammatoria, quale la tumefazione della parete intestinale determinata da una ulcerazione della mucosa, che si è prodotta a contatto col calcolo.

Lungo il suo percorso nell'intestino, il calcolo può anche arrestarsi senza determinarvi occlusioni, ma delle semplici ulcerazioni, che possono evolvere fino alla perforazione con peritonite successiva. (Chauffard).

Calcoli di piccole dimensioni possono incunearsi nel lume appendicolare e determinarvi fenomeni, più o meno gravi, di appendicite.

4. - Le alterazioni della cistifellea e delle vie biliari principali nella litiasi biliare.

Lo studio anatomo-patologico ed istologico della cistifellea nella calcolosi, ha ricevuto un notevole impulso ed è stato completato, in questi ultimi anni, nei quali, il moltiplicarsi delle operazioni chirurgiche sulle vie biliari, ha offerto agli anatomo-patologi un considerevole materiale di osservazione. Il lavoro più completo pubblicato sull'argomento è, senza dubbio, quello di Aschoff e Bacmeister, i quali, nella nota monografia " *Die Cholelithiasis* „ hanno esposto, con grande ricchezza di particolari, una minuta descrizione ed una precisa classificazione delle varie forme di colecistite calcolosa, basata sullo studio di 250 cistifellee asportate chirurgicamente e di 50 prelevate all'autopsia, di gran lunga superiore, per il rigoroso criterio istologico che le informa, a tutte quelle comunemente riportate nei trattati e negli innumerevoli lavori sulla litiasi biliare. Per queste ragioni e per quanto ho potuto personalmente constatare collo studio istologico di 28 cistifellee calcolose, raccolte al tavolo operatorio, ritengo opportuno seguire, nello svolgimento di questo capitolo, dal punto di vista chirurgico particolarmente interessate, gli stessi criterî e la classificazione dettata dai suddetti autori.

Per il riconoscimento delle più fini alterazioni istologiche e per poter bene apprezzare i caratteri che differenziano le varie forme di colecistite, è indispensabile una esatta conoscenza della struttura normale della cistifellea.

Struttura istologica normale della cistifellea. — Secondo Aschoff, cinque strati costituiscono la parete della cistifellea e cioè: la *tunica mucosa*, la *muscolare*, la *fibrosa esterna*, la *sottosierosa* e la *sierosa*, i cui confini non sono molto netti, specialmente tra fibrosa e sottosierosa, le quali, nei processi infiammatorî, anche di lieve entità, si fondono assieme in uno strato unico. I primi tre strati costituiscono la parete propria della vescichetta biliare e gli altri due il rivestimento peritoneale.

In sezioni istologiche, le pieghe della mucosa appaiono sotto forma di villosità ramificate, che si anastomizzano fra loro, costituendo delle nicchie, le quali possono essere scambiate per otricoli ghiandolari o per invaginazioni epiteliali, dalle quali differiscono, in quanto sono sempre situate nel chorion mucoso.

L'*epitelio della mucosa* è costituito da un solo strato di cellule cilindriche, con nucleo ovale od ellittico e protoplasma-granuloso;

le granulazioni, disposte lungo l'asse maggiore delle singole cellule, in alcune si condensano lungo il margine libero, costituendo come una specie di orletto; col carminio assumono una spiccata colorazione rossastra, comportandosi analogamente alle sostanze mucose; fra le cellule epiteliali descritte, si osservano tipiche cellule caliciformi, generalmente molto scarse. L'epitelio è in genere molto fragile e si distacca molto facilmente, specialmente nelle cistifellee prelevate all'autopsia; anche in quelle chirurgicamente asportate e subito fissate, non è raro osservare una notevole desquamazione epiteliale, dovuta alle manovre operatorie.

L'epitelio poggia direttamente sulla mucosa, senza l'interposizione di una membrana basale; nel chorion si possono distinguere, senza però che esista un limite netto, uno strato subepiteliale, che costituisce l'asse delle pieghe mucose, molto ricco di elementi cellulari, ed uno strato mucoso propriamente detto, più povero di cellule e più ricco di fibre. Il connettivo è specialmente costituito da cellule affusate e stellate, con un sottile reticolo fibrillare; vi si notano scarsi linfociti isolati, rare *mastzellen*, scarse cellule linfatiche a nucleo rotondo ed al limite dello strato subepiteliale, grossi elementi cellulari, da interpretarsi, con tutta probabilità, come cellule ganglionari. La rete capillare è particolarmente sviluppata nello strato subepiteliale.

Fra mucosa e muscolare non vi è limite netto di separazione, in quanto i fasci muscolari si insinuano nel tessuto mucoso, in alcuni punti fino nelle villosità. La *muscolare* è costituita da uno strato plessiforme, irregolare, di fibre, i cui fasci sono intersecati da grossi setti fibrosi, che servono di guida e di sostegno ai vasi ed ai nervi, che dalla fibrosa si portano alla mucosa.

Il connettivo intermuscolare, povero di cellule, con rare *plasmazellen,* si continua direttamente nella *tunica fibrosa,* la quale costituisce uno strato ben delimitato, formato da grossi fasci fibrosi, con scarse cellule e rare e sottili fibre elastiche, variamente distribuite; in questo strato si notano numerosi vasi coi relativi ramuscoli nervosi.

La *sottosierosa* è formata da uno strato connettivo lasso, di spessore molto variabile, con accumuli, più o meno abbondanti, di tessuto adiposo. Verso la sierosa, il connettivo si fa più compatto, le fibre connettive si riuniscono in fasci e le fibre elastiche aumentano notevolmente di numero per formare un sottile strato limite, su cui poggia direttamente l'epitelio della *sierosa;* nella sierosa e sottosierosa decorrono i vasi ed i nervi principali.

In una cistifellea normale si devono ancora distinguere due formazioni, nei riguardi dell'istologia patologica molto importanti, e cioè le *ghiandole mucose* ed i *canali di Luschka.*

Nella cistifellea degli adulti le *ghiandole* sono molto numerose e sviluppate, ma esclusivamente limitate alla regione del collo; soltanto in seguito a processi infiammatorî si sviluppano numerose anche nella regione del corpo e del fondo. Sono vere ghiandole mucose, simili a quelle della mucosa della cavità orale, a struttura tubolare, od alveolo-tubolare; ghiandole più piccole si trovano all'inizio della porzione del collo e sono situate nello strato mucoso o negli interstizi fra i fasci muscolari; le più grosse, specialmente distribuite nelle adiacenze dell'imbocco del dotto cistico, sono situate nella muscolare e talora si insinuano nello strato fibroso. Secondo Aschoff, le ghiandole mucose del collo sarebbero da considerarsi come ghiandole aberranti del cistico, ricchissimo di formazioni ghiandolari.

Col nome improprio di *canali di Luschka* si intendono delle invaginazioni epiteliali molto profonde, in forma di strette fessure, talvolta ramificate, rivestite da epitelio normale, che si insinuano attraverso lo strato muscolare, fino a raggiungere la tunica fibrosa, che in alcuni punti oltrepassano. Il connettivo che accompagna detti canali nel loro decorso nello spessore della parete cistica, è generalmente molto scarso ed è una continuazione del tessuto subepiteliale; il numero di tali formazioni, in tutta la estensione delle pareti della cistifellea, aumenta notevolmente nei processi infiammatorî. In condizioni patologiche, nello spessore delle pareti di detti canali possono svilupparsi vere formazioni ghiandolari mucose e nel loro lume, solitamente zaffato da accumuli di cellule epiteliali desquamate e da muco, formarsi delle piccole concrezioni di pigmenti o di pigmento, calcio e colesterina, costituenti dei veri calcoli in miniatura, i quali possono essere il punto di partenza di recidive calcolose. Tale possibilità deve venire presa in seria considerazione dal chirurgo, nella scelta dell'intervento; può infatti accadere, in seguito ad una colecistostomia, che alcuni di questi calcoli in miniatura vengano espressi dai canali in cui sono contenuti, nella cavità cistica, ancora conservata, dove possono costituire il nucleo di formazione di altri calcoli.

* * *

L'Aschoff, come ho più volte ripetuto studiando la patogenesi dei calcoli, distingue due forme principali di colelitiasi e cioè, una *forma asettica* ed una *forma infiammatoria;* analogamente divide le alterazioni della cistifellea, che accompagnano la litiasi, in due categorie e cioè: *in alterazioni non infiammatorie,* rappresentate dalla già descritta *cistifellea da stasi* (1) ed *in alterazioni infiammatorie,*

(1) Per la descrizione rimando il lettore al capitolo relativo al " *Calcolo da stasi* „ a pag 88.

che costituiscono i diversi quadri istologici della colecistite acuta e cronica. Le colecistiti calcolose che capitano all'osservazione anatomo-patologica e specialmente al tavolo operatorio, sono, nella maggior parte dei casi, forme croniche o meglio ancora recidivanti ed anche in quelle clinicamente diagnosticate come forme acute primitive, un accurato esame istologico fa rilevare, quasi senza eccezione, le tracce, più o meno evidenti, di un processo infiammatorio pregresso, non del tutto spento od in via di riparazione. Vengono infatti molto spesso operati degli ammalati colla sintomatologia di una colecistite acuta, insorta improvvisamente, talora da poche ore, senza alcun sintomo pregresso o premonitore, ai quali viene estirpata una cistifellea calcolosa, con processi ulcerativi in diversi stadî di evoluzione, ispessimento notevole delle pareti, aderenze connettivali pericolecistiche, fitte e tenaci, fatti, che già macroscopicamente dimostrano, con evidenza, che l'attacco infiammatorio acuto, clinicamente diagnosticato come primitivo, si era invece svolto in una cistifellea già cronicamente infiammata per una precedente infezione, o per processi infiammatorî recidivanti che vi si sono succeduti, senza dar luogo a manifestazioni cliniche; questo fatto, ripeto, occorre con una certa frequenza e non vi è chirurgo il quale non abbia avuto occasione di osservarlo.

Il colpire un processo infiammatorio primitivo della cistifellea calcolosa al suo inizio, è cosa molto difficile, oserei dire impossibile, tanto che le relative alterazioni istologiche non sono ancora ben conosciute; la così detta forma di colecistite catarrale, ad esempio, che dovrebbe rappresentare la forma più semplice d'infiammazione, o lo stadio iniziale di forme più gravi, non è istologicamente nota; se ne sono descritti i caratteri soltanto su una base di analogia con quelli offerti dalle infiammazioni catarrali delle mucose in genere. Per tutte queste considerazioni, facilmente controllabili da chi abbia l'occasione di studiare accuratamente con certo numero di cistifellee, l'Aschoff distingue, nella sua classificazione, due specie di colecistiti acute e cioè: *colecistiti acute recenti* e *colecistiti acute recidivanti*, intendendo colla prima denominazione le forme acute primitive, e colla seconda, quei processi infiammatorî acuti che si svolgono in cistifellee già precedentemente infiammate.

Le colecistiti croniche propriamente dette, alle quali appartengono le forme che comunemente figurano nei trattati colle denomizioni improprie e generiche di *sclero-atrofiche* e *sclero-ipertrofiche*, vengono riunite dall'Aschoff in un sol gruppo e con una sola denominazione di *colecistiti cicatrizzanti;* corrisponderebbero cioè, secondo l'autore, a stadî di riparazione delle colecistiti acute.

a) Colecistiti acute recenti.

Colecistite catarrale acuta. - Nella letteratura manca, per ora, una descrizione istologica esatta di questa forma, che, come ho detto, non ha mai potuto essere constatata allo stadio di evoluzione, nè ha potuto essere riprodotta sperimentalmente; perciò la sua esistenza è soltanto ammessa per analogia con quanto avviene in altri organi, per esempio nell'appendice.

Colecistite sieroso-purulenta o flemmonosa semplice. - Questa forma, che, secondo Aschoff, molto spesso si stabilisce al primo attacco infiammatorio in una cistifellea da stasi, è assai meglio conosciuta. Istologicamente si tratta di una infiammazione essudativa, con notevole accumulo di leucociti polinucleati, neutrofili ed anche eosinofili, nel tessuto della mucosa tumefatta ed iperemica e nel connettivo intermuscolare; nella fibrosa e nella sottomucosa, sulla infiltrazione leucocitaria predomina l'infiltrazione edematosa, alla quale è dovuto il notevole ispessimento che si osserva a carico della parete cistica. L'epitelio è solo parzialmente scomparso; dove è ancora conservato vi si nota una spiccata e diffusa immigrazione leucocitaria fra le singole cellule. I punti nei quali l'infezione si stabilisce primitivamente, od almeno in modo predominante, sarebbero, secondo Aschoff, le invaginazioni della mucosa fra i fasci muscolari e specialmente i canali di Luschka, lungo i quali, di preferenza, il processo infiammatorio procede rapidamente in profondità, per invadere la fibrosa e la sottosierosa, senza escludere però anche la propagazione per mezzo delle vie linfatiche. Questa forma può bensì evolvere a guarigione, senza lasciare tracce riconoscibili, ma, nella maggior parte dei casi, lascia sussistere alterazioni di carattere stabile, rappresentate da un aumento degli elementi cellulari della mucosa, fra i quali si notano numerosi linfociti e *plasmazellen*, e nella presenza di questi elementi nei setti connettivi intermuscolari, nel tessuto perivascolare della fibrosa e della sottosierosa, nella quale residua pure un sensibile ispessimento del connettivo, specialmente riconoscibile nel sottile reticolo che costituisce l'impalcatura degli isolotti di tessuto adiposo. Invece dei processi regressivi o di guarigione descritti, il processo può evolvere verso forme molto più gravi, quali la *colecistite ulcerosa semplice,* la *flemmono-ulcerosa* ed *ulcerosa grave* con perforazione, che offrono lo stesso quadro istologico delle forme analoghe di colecistiti acute recidivanti.

b) Colecistiti acute recidivanti.

Colecistite flemmonosa semplice. - Il quadro istologico da essa offerto si differenzia dalla colecistite acuta recente, per l'ispessimento notevole della mucosa, della fibrosa e della sottosierosa, che rappresenta il reliquato di un pregresso processo infiammatorio. L'epitelio della mucosa è in gran parte distrutto e qua e là risultano anche perdite superficiali di sostanza del tessuto proprio della mucosa, senza che si possa parlare di un vero e proprio processo ulcerativo. Nei diversi strati, ma più specialmente nella fibrosa e sottosierosa, si nota una ricca infiltrazione leucocitaria, con focolai emorragici variamente distribuiti e, non raramente, di un essudato ricco di fibrina.

Colecistite ulcero-flemmonosa. - È caratterizzata da una spiccata distruzione dell'epitelio e dei villi della mucosa, dovuta in parte a processi necrotici, in parte a fusione purulenta od a frammentazione emorragica; i focolai emorragici, che anche macroscopicamente sono visibili sotto alla mucosa, si riscontrano numerosi, oltre che nel tessuto proprio della mucosa, anche nella zona vascolare della fibrosa, dalla quale si estendono alla sottosierosa; l'infiltrazione leucocitaria negli strati profondi, è tanto più spiccata, quanto più accentuate sono le lesioni distruttive della mucosa. Il processo ulcerativo non si arresta alla mucosa, ma tende ad estendersi in profondità, fino ad interessare tutti gli strati; nella profondità delle insenature formate dai monconi residuati alla distruzione delle villosità della mucosa e specialmente nei canali di Luschka, l'epitelio è ancora in discreto stato di conservazione. Le ulcerazioni, macroscopicamente appaiono come perdite di sostanza irregolari, spesso circoscritte, con fondo vivamente arrossato, o ricoperto da escare grigio-sporche, o da pseudo-membrane difteroidi; vi si possono osservare tutti gli stadî dell'escarizzazione, dall' eliminazione dell' escara alla formazione dell' ulcera. Questa forma può essere seguita da gravi complicazioni, rappresentate da estese lesioni distruttive della parete cistica, con tutte le loro conseguenze.

Colecistite flemmonosa grave. - È caratterizzata, oltre che dai processi ulcerativi descritti nelle forme precedenti, dall'intensa ed estesa partecipazione della fibrosa e della sottosierosa al processo infiammatorio.

I canali di Luschka, che secondo Aschoff rappresentano tante appendici in miniatura, dalle quali trae spesso origine la recidiva infiammatoria e lungo le quali il processo infiammatorio si propaga in profondità, appaiono circondati, oltre che da una intensa infiltra-

zione leucocitaria, da piccoli ascessi, con fusioni purulente distruttive; nel loro lume contengono spesso dei piccoli calcoli calcareo-pigmentarî. Gli ascessi descritti, possono aprirsi all'esterno o nella cavità della cistifellea, dando spesso origine a processi ulcerativi interminabili. Le perforazioni all'esterno, e ciò è molto importante dal punto di vista chirurgico, possono essere tanto piccole, che spesso non riesce possibile riconoscere, ad un esame superficiale della cistifellea, la causa della peritonite, la quale viene subito chiarita colla constatazione dei descritti ascessi intraparietali. Oltre alle alterazioni descritte, si verificano spesso, in queste forme, dei processi di tromboflebite delle vene decorrenti nella fibrosa e nella sottosierosa, causa di estese fusioni purulente locali e di fenomeni settici generali gravi, oppure si producono ulcerazioni delle pareti delle arterie, con conseguenti infarti emorragici intraparietali, emorragie nella cavità cistica e nella peritoneale.

In alcuni casi si sviluppa un *panflemmone* delle pareti, con perforazioni, ascessi pericolecistici, peritoniti purulente ecc.

Colecistite ulcerosa grave. - Rappresenta più che una forma a sè, una complicazione della forma precedente ed è caratterizzata dallo sviluppo in profondità delle ulcerazioni, rapida necrosi e fusione purulenta della sottosierosa e della sierosa, che porta alla formazione di larghe perforazioni. Le conseguenze sono diverse, secondo che esistono o meno aderenze preformate. Attraverso alle perforazioni descritte, i calcoli possono uscire dalla cavità cistica e migrare nella cavità peritoneale, arrestarsi in un ascesso pericolecistico, o migrare in altre cavità, in seguito al propagarsi del processo ulcerativo agli organi circostanti ed alla formazione di larghi tragitti fistolosi.

c) Colecistite cicatrizzante.

Processi di riparazione delle colecistiti acute.

Nella c*olecistite flemmonosa*, l'infiltrazione leucocitaria nella mucosa, nel connettivo intermuscolare e nella fibrosa, viene gradualmente sostituita da una proliferazione cellulare linfocitaria, ricca di *plasmazellen* e da una proliferazione delle cellule fisse del connettivo, che è specialmente spiccata nella fibrosa e nella sottosierosa, dove le masse di essudato emorragico e fibrinoso vengono organizzate, per la comparsa di numerosi fibroblasti ed angioblasti; è a tale proliferazione, in certi casi particolarmente intensa, che si deve l'ispessimento della parete cistica, che si riscontra allo stadio di guarigione di questa forma di colecistite.

Nella *colecistite ulcerosa*, il processo di riparazione delle ulcerazioni avviene colla neoformazione di tessuto di granulazione, che origina dai residui della mucosa ulcerata; i bottoni neoformati si rivestono di epitelio proliferato dalle cellule ancora conservate nel fondo delle insenature intervillose o nei canali di Luschka. L'epitelio proliferato di riparazione, differisce da quello normale per la forma appiattita dei corpi cellulari e per la mancanza delle caratteristiche granulazioni protoplasmatiche.

Un fenomeno caratteristico che si verifica nei processi di riparazione di tutte le forme descritte di colecistite, ma particolarmente della forma flemmonosa ed ulcerosa semplice, è l'attiva proliferazione di formazioni ghiandolari e pseudoghiandolari, anche in punti che normalmente ne sono sprovvisti. Tali formazioni originano, sia da invaginazioni dell'epitelio conservato, che dall'inclusione, nel tessuto di granulazione neoformato, del fondo delle insenature intervillose, ancora rivestite da epitelio intatto. Alcune di dette invaginazioni si insinuano nello strato muscolare, spesso fino a raggiungere in profondità la fibrosa e la sottomucosa, costituendo delle strette fessure epiteliali, più o meno ramificate, del tutto simili a quelle formazioni che vanno sotto il nome di canali di Luschka. Talvolta la proliferazione pseudo-ghiandolare può essere così abbondante, da conferire alla mucosa ed anche alla muscolare un aspetto alveolare; ciò si verifica specialmente quando esistono delle comunicazioni abnormi fra la cistifellea e l'intestino, come ho potuto constatare in un caso di mia osservazione, nel quale esisteva una fistola bilio-duodenale (Vedi caso 17 riportato nella Tav. 2 a pag. 46). In qualche caso, molto raro, nello spessore della fibrosa, appena al disotto della muscolare, si può anche osservare la formazione di caratteristici noduli linfatici, identici a quelli esistenti nella submucosa dell'intestino (Vedi caso 18, riportato nella Tav. 2 a pag. 46). Col progredire del processo di riparazione, ai fatti proliferativi succede uno stadio cicatriziale, caratterizzato da ispessimenti connettivi, specialmente accentuati nella fibrosa e nella sottosierosa, nelle quali si constata un notevole aumento del tessuto connettivo, organizzato in fasci fibrosi compatti, con fatti più o meno spiccati e diffusi di infiltrazione infiammatoria, di solito a disposizione perivasale; i vasi della fibrosa presentano un notevole ispessimento della loro parete, spesso con fatti di endoarterite proliferante. Particolarmente degno di rilievo è il notevole aumento subìto dalle fibre elastiche, che nella fibrosa si trovano non di rado organizzate in uno spesso strato, che la separa dalla sottosierosa; secondo Aschoff costituirebbe una barriera di difesa organizzata dai processi di reazione infiammatoria, contro infezioni che tendono ad interessare il peritoneo. La muscolare è solitamente ipertrofizzata

in toto e così pure il connettivo interfascicolare. La cistifellea assume allora i caratteri delle così dette colecistiti sclerose; le sue pareti sono ispessite, talvolta fino a raggiungere uno spessore da cm. 1.50-2, rigide, stridenti al taglio. La sierosa non è che a fatica dissecabile dagli altri strati e la mucosa ha perduto la sua elegante configurazione a pieghe; quelle poche residuate sono piatte, irregolari, talvolta con ispessimenti nodosi e sulla superficie mucosa sono visibili cicatrici, più o meno estese e numerose. La cavità vescicolare è quasi sempre ridotta; più raramente può essere aumentata nelle forme sclero-ipertrofiche, forme piuttosto rare, che sono caratterizzate da un notevole aumento di volume della cistifellea, dovuto ad un ispessimento iperplastico, connettivale, delle sue pareti.

Nella colecistite ulcerosa grave, le ulcerazioni profonde e le perdite di sostanza della muscolare vengono colmate da un giovane tessuto connettivo, che, col progredire dei processi di riparazione, va soggetto alla solita evoluzione cicatriziale. Le pieghe della mucosa sono quasi completamente distrutte e sostituite da tessuto cicatriziale, qua e là ricoperto da cellule epiteliali appiattite; vi si possono ancora osservare delle isole di mucosa e dei tratti di tessuto muscolare, in discreto stato di conservazione, corrispondenti ai setti di divisione fra due ulcerazioni contigue. A cicatrizzazione ultimata, si osservano, anche macroscopicamente, cicatrici retraenti, dure, callose, di varia estensione, in forma stellata o di cordoni.

In questo stadio la cistifellea presenta il quadro della così detta colecistite *sclero-atrofica;* le sue pareti sono dure, rigide, retratte ed addossate ai calcoli, talora così intimamente, da non poter essere separate senza provocare lacerazioni. La sua cavità, quando non contiene calcoli, può essere ridotta fino alla completa abolizione; generalmente, quanto più estesi ed intensi sono stati i processi ulcerativi, più accentuata è la sua retrazione cicatriziale, tanto che in qualche caso la cistifellea può essere ridotta ad un nodulo di tessuto connettivo fibroso, del volume e dell'aspetto di una fragola (*strawberry-gall-baldder* degli autori inglesi). A questo proposito credo opportuno citare brevemente un caso di mia osservazione.

D. P. Ione, d'anni 25, nubile, sarta, di Milano. (Ved. Tab. 2, pag. 44, caso 13).

Operata al Padiglione Zonda dell'Ospedale Maggiore di Milano il 13 Gennaio 1920.

Nessuna malattia pregressa degna di nota; nulla di notevole nel gentilizio. — Il 25 Maggio 1918, nelle prime ore della notte, senza cause apprezzabili e senza sintomi prodromici, l'ammalata venne colta all'improvviso da un tipico accesso di colica biliare, con carattere di singolare violenza, accompagnato da febbre elevata e seguìto da ittero intenso, con acolia quasi completa, insorto circa 48 h. dopo l'inizio della crisi dolorosa. Data la persistenza della febbre, dell'ittero e dei dolori, che si esacerbavano ad intervalli, per nulla influenzati

dalla cura medica (iniezioni di morfina, applicazioni locali di fomenti caldi, purganti salini), venne ricoverata, dopo circa dieci giorni, in una sala medica dell'Ospedale Maggiore, dalla quale venne dimessa dopo 35 giorni, alquanto migliorata; persisteva però una lieve tinta subitterica ed un dolore sordo, gravativo, all'ipocondrio destro, continuo, con lievi esacerbazioni intermittenti, a periodi irregolari, quasi sempre precedute da brividi e seguite da lievi elevazioni termiche. — Nell'Agosto dello stesso anno, ebbe un secondo accesso, insorto cogli stessi sintomi del primo e seguito da una notevole accentuazione dell'ittero, che andò lentamente attenuandosi fino a scomparire completamente. — Per circa otto mesi l'ammalata stette discretamente, tanto che si credette quasi completamente guarita, malgrado però persistessero disturbi a carico dello stomaco e dell'intestino, consistenti in anoressia, digestioni laboriose, con senso di ripienezza gastrica e stipsi ostinata, spesso ribelle anche all'azione dei purganti. Ad intervalli irregolari soffriva dolori all'ipocondrio destro, a carattere gravativo, accompagnati da senso di malessere generale e di stanchezza alla spalla destra ed alla regione scapolare corrispondente, che specialmente si accentuava coll'uso prolungato dell'arto destro superiore durante il suo lavoro di cucitrice, al quale l'ammalata ne attribuiva la causa. — Insistendo nell'interrogatorio, riferisce che talvolta, verso sera, veniva colta da brividi, seguiti da senso di calore, di breve durata, e che non di rado le sue compagne di lavoro ed i congiunti le riscontravano una lieve tinta gialla della cute. — Nel Giugno 1919 venne colta, in condizioni di benessere, da un terzo accesso di colica biliare, che si ripetè nell'Agosto e nel Novembre dello stesso anno; nell'intervallo fra i due ultimi accessi, l'ittero ed i disturbi dolorosi non scomparvero mai completamente, ma andarono soggetti ad alternative di attenuazioni ed esacerbazioni, accompagnate a reazioni termiche, talvolta intense, ma di breve durata. — Nel Novembre, in seguito all'ultimo accesso, più grave del precedente, venne nuovamente ricoverata in una sala medica dell'Ospedale, dalla quale venne inviata al Padiglione Zonda, essendo stato giudicato necessario, dai medici curanti, un intervento chirurgico. — Dall'inizio clinico della malattia all'epoca del suo ingresso nel Comparto, l'ammalata riferisce di aver perduto 15 Kgr. di peso, dei quali 9 negli ultimi tre mesi.

Esame obbiettivo. — Soggetto molto deperito; lieve tinta itterica della cute — T. 37.2, P. 61' valido e ritmico. — L'ammalata accusa senso di grave debolezza, dolore gravativo, continuo, all'ipocondrio destro, con irradiazione alla regione interscapolare ed alla spalla destra. Nessun rilievo degno di nota all'esame polmonare e del cuore.

Addome pianeggiante, trattabile, indolente, ad eccezione dell'ipocondrio destro, dove, in corrispondenza della zona cistica, si risveglia colla pressione un dolore sordo, a carattere contusivo, con lieve ma sensibile contrattura del muscolo retto. — Il bordo del fegato, duro, smusso, indolente, è palpabile a due dita trasverse sotto l'arco costale; la cistifellea non è palpabile. — Milza in limiti; rene mobile destro. — La pressione riesce sensibilmente dolorosa in corrispondenza della zona pancreatica di Chauffard, in corrispondenza della estremità anteriore della undecima costa destra ed al disotto dell'apice scapolare destro; punto frenico e zona di Boas squisitamente dolenti.

All'esame delle urine, sensibilissima la reazione di Gmelin; albumina, glucosio, sali biliari, assenti; indacano in tracce.

All'esame del sangue. — Hb = 70, leucociti 8000, con sensibile prevalenza di polinucleati neutrofili.

All'esame radioscopico il fegato appare aumentato di volume; stomaco allungato, a margini regolari, con peristalsi valida; la zona pilorica non è spo-

stabile. — Funzionalità gastrica buona, con regolare passaggio di pappa di barite nel duodeno, il cui angolo, fra la prima e la seconda porzione, appare stirato verso l'alto. — Sulla lastra radiografica non sono visibili ombre riferibili a calcoli.

Diagnosi clinica. — Occlusione calcolosa cronica del coledoco.

Operazione. — Iniezione di siero di cavallo il giorno precedente e due ore prima dell'operazione. — Iniezione di H. M. C. Abbot. — Narcosi eterea. — Incisione laparotomica parallela all'arco costale destro. — Fegato debordante di due dita trasverse dall'arco costale, di colore grigio violaceo, a superficie granulosa, di consistenza dura; aderenze connettivali, sotto forma di fimbrie e di membrane facilmente lacerabili, fra la regione subepatica (regione cistica e porzione sopraduodenale del coledoco) e la zona pilorico-duodenale. — La testa del pancreas appare sensibilmente ingrossata, bernoccoluta, di consistenza dura. — La cistifellea è ridotta ad un piccolo nodo fibroso, del volume di un cece, a superficie lievemente bernoccoluta; il dotto cistico è pure trasformato in un cordone fibroso, impervio fino al suo imbocco nel coledoco. — All'esplorazione digitale delle vie biliari profonde, si rileva la presenza di un calcolo mobile nella porzione sopraduodenale del coledoco, che si presenta alquanto dilatato, a pareti dure, ispessite. — Colecistectomia dall'avanti all'indietro; coledocotomia con estrazione di un calcolo moriforme, del volume di una nocciuola; dall'incisione del coledoco defluisce discreta quantità di bile, di colore verde oscuro, densa, contenenente in sospensione dei grumi molli, mucoso-pigmentarî. — Drenaggio dell'epatico, previa esplorazione strumentale e digitale del coledoco, mediante un catetere Nélaton molle N. 20, che viene fissato mediante un punto in catgut ai margini dell'incisione del coledoco. — Tamponamento e drenaggio esteso della regione subepatica. — Sutura parziale sottocutanea, in massa, dell'incisione laparotomica; la ferita cutanea viene lasciata ampiamente aperta e zaffata.

Decorso postoperatorio. — Senza incidenti; nei giorni successivi all'operazione il drenaggio funzionò sempre bene, con un deflusso medio di cm^3 250-400 di bile, densa, torbida, oscura, contenente in sospensione fiocchetti di muco e grumi pigmentarî, più limpida, di colore giallo chiaro, negli ultimi quattro giorni. — Il drenaggio viene tolto in dodicesima giornata. La cicatrizzazione della ferita, aiutata con sutura graduale cutanea, è completa dopo 32 giorni dall'operazione. — L'ammalata viene dimessa, guarita, dal comparto il 24 Febbraio.

Per quattro mesi dopo l'intervento l'ammalata accusò ancora dolori intermittenti all'ipocondrio, con irradiazioni alla spalla ed alla regione scapolare destra; lo stato generale però, migliorò assai rapidamente, tanto che nell'Agosto del 1920, in cui la rividi per l'ultima volta, le sue condizioni di salute apparivano floride; il margine del fegato era però ancora palpabile nelle profonde inspirazioni.

La cistifellea estirpata è ridotta ad un nodulo duro, di consistenza fibrosa, del volume di un cece, a superficie finemente bernoccoluta, di colore biancastro, circondata da una parete spessa, di aspetto fibroso, a struttura fascicolata. — Il calcolo estratto dal coledoco è un tipico calcolo misto, a struttura stratificata, di colore verde oscuro, a superficie irregolare, moriforme; in sezione presenta una piccola cavità centrale, contenente una massa pigmentaria, fluida.

Reperto batteriologico della bile raccolta direttamente dal coledoco, all'atto operativo, e del centro del calcolo. — *Bacterium coli in coltura pura.* Gli insemenzamenti della bile, praticati a giorni alterni nel periodo postoperatorio, furono costantemente positivi per lo stesso germe, fino al giorno in cui venne tolto il drenaggio, e tali si mantennero anche per quella raccolta dalla fistola

biliare residua, fino a pochi giorni dalla sua chiusura; nelle ultime colture si sviluppò anche un grosso germe a bastoncino, coi caratteri colturali e batterioscopici dei bacilli appartenenti al gruppo dei carbonchio-simili.

Esame istologico. — La cistifellea, esaminata in sezioni trasversali che la interessano a tutto spessore, appare costituita da una parete fibrosa di spessore quasi uniforme, che limita una piccola cavità centrale, ridotta ad una sottile fessura. Le *villosità della mucosa* sono completamente distrutte e sostituite da bottoni di tessuto di granulazione, con scarsi capillari e scarsa infiltrazione linfocitaria diffusa ed a focolai, qua e là rivestiti da poche cellule epiteliali appiattite, con protoplasma omogeneo, intensamente colorato, che formano un rivestimento continuo soltanto nelle insenature limitate da due bottoni contigui. — La *muscolare* è quasi totalmente distrutta e soltanto rappresentata da qualche piccolo fascio di fibre, perduto in un ammasso di tessuto fibroso compatto, a struttura fascicolata, relativamene povero di elementi cellulari e di vasi, che si continua, senza alcun limite, col tessuto fibroso che costituisce il rimanente spessore della parete. — I fatti infiammatorî sono scarsi e ridotti a pochi accumuli di linfociti, sparsi qua e là fra i fasci fibrosi, specialmente negli strati più periferici, e ad una modica infiltrazione linfocitaria perivasale. — Nello spessore dello strato fibroso, si notano numerose fessure epiteliali ramificate, rivestite da cellule cilindriche, con protoplasma omogeneo, intensamente colorato, identificabili colle formazioni note colla denominazione di *canali di Luschka.*

Quando nelle colecistiti ulcerate rimane stagnante nella cavità della cistifellea una certa quantità di essudato tenace, purulento, che non ha potuto essere eliminato, sia per l'occlusione del cistico, che delle vie linfatiche distrutte dai precedenti processi infiammatorî, può avvenire nell'essudato stesso una abbondante precipitazione di sali calcarî, che lo trasforma in una massa simile a cemento. Per processi successivi di organizzazione fibrosa, vi si formano dei setti connettivi, più o meno calcificati, che dividono la cavità della cistifellea in tante logge, ciascuna delle quali contiene un calcolo. Il processo di calcificazione può anche colpire il tessuto connettivo, in degenerazione ialina, della parete e trasformarla in una dura corazza calcarea. Data la scarsa frequenza di un simile reperto, credo cosa utile riferire un caso di mia osservazione.

B. Erminia, d'anni 49, nubile, domestica, di Tirano. (Ved. Tab. 2, pag. 44, caso 14).

Operata al Padiglione Zonda dell'Osped. Maggiore di Milano il 10 Marzo 1920.

Gentilizio immune. — Mestruata a 13 anni, le mestruazioni successive furono sempre regolari; menopausa a 49 anni. — Sofferse di morbillo nell'infanzia e di ileotifo all'età di 13 anni. — Nel Gennaio 1915 cominciò a soffrire di disturbi gastrici, caratterizzati da digestioni difficili, con senso di dilatazione gastrica, accompagnate da un dolore a carattere costrittivo, fisso alla regione epigastrica, che insorgeva a distanza variabile da due a sei ore dai pasti; tali disturbi, associati ad un sensibile e progressivo deperimento, andavano soggetti a remissioni della durata di qualche settimana e talvolta di qualche mese. — Dai medici che ebbe a consultare, in base alle diagnosi più diverse di gastrite, di nevrosi gastrica e di ulcera, venne curata, senza sensibili vantaggi, colla somministrazione di alcalini, di carbonato di bismuto e colla dieta lattea-vegetariana. — Il 5 Gennaio 1919, ad un'ora circa dal pasto di mezzogiorno, venne colta

improvvisamente, senza cause apprezzabili, da dolore violento ed urente all'epigastrio, con irradiazione xifo-vertebrale ed alla base dell'emitorace destro, preceduto da brividi intensi e seguito da vomito degli alimenti ingeriti e da febbre elevata, che si dileguò dopo poche ore, con sudore profuso. — Otto giorni dopo, altra crisi dolorosa coi caratteri descritti, seguita, alla distanza di 36 ore, da ittero intenso, acolia ed eliminazione di urine di colore giallo oscuro intenso. — Dal medico curante venne fatta diagnosi di colica biliare e come tale curata coll'applicazione di fomenti caldi, iniezioni di morfina e successiva somministrazione di purganti salini. — L'ittero non scomparve mai completamente e gli accessi, sempre caratterizzati da dolori urenti, atroci, spesso con irradiazione alla spalla destra, preceduti da brividi e seguiti da febbre elevata, con accentuazione dell'ittero ed acolia, si ripeterono ogni 10-15 giorni fino al Maggio dello stesso anno, in cui venne ricoverata nella Clinica medica di Pavia, dove, in base alla diagnosi di occlusione cronica del coledoco ed in seguito all'esito poco fortunato della cura medica, le venne insistentemente consigliato un intervento chirurgico, che l'ammalata rifiutò recisamente. — Dal Giugno al Settembre le condizioni migliorarono sensibilmente, malgrado persistessero un dolore continuo, gravativo, all'ipocondrio destro, tinta subitterica, anoressia, stipsi ostinata, e si accentuasse lentamente, ma progressivamente, il deperimento organico. — Ai primi di Ottobre sofferse di altra crisi dolorosa febbrile, più violenta delle precedenti, che lasciò residuare una tinta itterica molto accentuata, con acolia intermittente, di intensità variabile. — Nel Dicembre dello stesso anno, in seguito al continuo succedersi di crisi dolorose ed alla accentuazione del dimagramento, dall'ammalata valutato con una perdita di peso di circa 20 kg. dall'epoca del primo accesso, venne ricoverata in una sala medica del nostro Ospedale, dalla quale, in seguito a cura adatta, venne dimessa sensibilmente migliorata, ma col consiglio di farsi operare, consiglio che accettò soltanto alla fine di Febbraio del 1920, in seguito al continuo e preoccupante aggravamento dei fenomeni descritti.

Esame obbiettivo. — Soggetto molto deperito; ittero intenso, con acolia quasi completa. Febbre ad elevazione vespertina (37°.8), preceduta da brividi. Accusa dolore continuo, gravativo, all'ipocondrio destro con irradiazione alla regione interscapolare ed alla spalla destra. — P = 96' abbastanza valido, ritmico. — Prurito cutaneo intenso. — Apice polmonare destro abbassato, con ipofonesi e respiro aspro. — All'esame del cuore, sdoppiamento del 1° tono alla punta, con lieve carattere soffiante; 2° tono debole ed oscuro su tutti i focolai.

Addome trattabile, leggermente meteorico. — Zona cistica dolente alla palpazione, con lieve, ma sensibile reazione di difesa del muscolo retto corrispondente; dolente la pressione nella zona pancreatica di Chauffard. — Esistono i punti caratteristici di irradiazione dolorosa all'estremità anteriore della 11ª costa, nella zona di Boas, sotto all'apice scapolare destro ed alla regione sopraclaveare. — Il fegato è palpabile a tre dita trasverse sotto all'arco costale destro con margine duro, smusso, leggermente dolente. — La cistifellea non è palpabile. — Rene mobile destro. — Milza non palpabile.

Esame delle urine. — Quantità eliminata nelle 24 ore = 700 cm^3. — Reazione di Gmelin intensamente positiva. — Assenza di glucosio, albumina e sali biliari. — Urea 35,8 ‰.

Negativa la ricerca del sangue nelle feci.

All'esame del sangue = Hb 65. — Formola leucocitaria normale.

Pasto di prova = R. acida. — Reazione al rosso Congo negativa. — Acido cloridrico assente. — Acidità totale = 22. — Peptone in tracce; assenza di acido lattico.

All'esame radiologico, ombra epatica aumentata di volume, con margine inferiore regolare; a metà circa di esso, nella regione cistica, si rileva un'ombra ovalare, disposta verticalmente e della grandezza di un uovo di piccione, con margine oscuro e zona centrale assai più trasparente, non visibile in proiezione posteriore; segue i movimenti del fegato negli atti respiratori. — Lo stomaco è allungato ed abbassato, con margini regolari e funzionalità normale. — Dopo sei ore lo stomaco è vuoto e la pappa di barite occupa le ultime anse del tenue, il cieco ed il colon ascendente.

Diagnosi clinica. — Occlusione calcolosa cronica del coledoco.

Operazione. — Iniezione di siero di cavallo il giorno precedente e due ore prima dell'operazione. — Iniezione di H. M. C. Abbot. — Anestesia locale per infiltrazione, con soluzione di novocaina al 0,5 %. — Incisione laparotomica parallela all'arco costale destro. — Fegato debordante di tre dita trasverse l'arco costale, di colore violaceo, di consistenza molto dura, a superficie finemente granulosa, con striature di colore bianco splendente. — La cistifellea, nascosta completamente sotto al fegato, del volume di un piccolo uovo di gallina, piriforme, costituisce un blocco di colore biancastro, di consistenza lapidea, a superficie bernoccoluta. — All'esplorazione digitale del coledoco, con pareti ispessite, molto dilatato, fino a raggiungere il diametro di un pollice, si avverte la presenza, nella sua porzione sopraduodenale, di un calcolo mobile, del volume di una grossa nocciuola. — Dotto cistico completamente obliterato fino al suo sbocco nel coledoco. La testa del pancreas appare sensibilmente ingrossata, bernoccoluta, di consistenza dura. — Colecistectomia dall'avanti all'indietro; coledocotomia ed estrazione del calcolo; esplorazione strumentale del coledoco fino al suo sbocco nel duodeno ed introduzione nell'epatico di un catetere Nélaton molle N = 20, che viene fissato ai margini dell'incisione del coledoco con un sopraggitto in *catgut*. — Dall'incisione del coledoco defluisce una quantità discreta di bile densa, di colore oscuro, contenente in sospensione grumi pigmentarî. — Tamponamento esteso della regione subepatica; sutura parziale sottocutanea in massa della parete addominale; la ferita cutanea viene lasciata ampiamente aperta e zaffata. — Ipodermoclisi con adrenalina, iniezioni eccitanti.

Decorso postoperatorio — Regolare. — Nei giorni successivi all'operazione il drenaggio ha sempre funzionato con un deflusso di bile, variabile da cm^3 300 ad 800 nelle 24 ore, densa, torbida, contenente in sospensione molti grumi pigmentarî nei primi giorni, più fluida e più chiara a partire dal settimo giorno; il drenaggio viene tolto in quattordicesima giornata. — La cicatrizzazione della ferita, aiutata con sutura graduale secondaria della ferita cutanea, e la chiusura della fistola biliare sono complete dopo 40 giorni dall'operazione. Quando l'*a.* viene dimessa dal comparto, il 18 Aprile 1920, l'ittero è completamente scomparso, e le sue condizioni di nutrizione sono molto migliorate. Nel mese di Luglio (1920), nel quale ebbi ancora occasione di vedere la paziente per l'ultima volta, accusava ancora qualche dolore intermittente all'ipocondrio destro, che insorgeva a distanza variabile da 4 a 5 ore dai pasti, ma sopportabilissimo; le sue condizioni generali erano ottime, avendo già riacquistato circa 12 kg. di peso; il fegato era ancora palpabile sotto l'arco costale e leggermente dolente.

La cistifellea estirpata, del volume di un uovo di gallina, di colore biancastro, bernoccoluta, è costituita da una parete molto spessa, trasformata, da un'abbondante infiltrazione di sali calcarei, in una durissima corazza che aderisce così intimamente ai calcoli in essa contenuti, da riuscire impossibile la sua dissezione senza lacerarla in più punti. — La cavità cistica è divisa da sepimenti calcificati in nove logge, ciascuna delle quali contiene un calcolo solidamente incastrato. — I nove calcoli contenuti, sono tipici calcoli a faccette,

di colore bruno oscuro, ad angoli smussi, a superficie regolare, tutti della medesima dimensione di un grosso cece, all'incirca. — Il calcolo contenuto nel coledoco è pure un calcolo faccettato, rivestito dalla parte che era rivolta verso l'epatico, da una calotta irregolare di color verde oscuro, dello spessore di circa 4 mm., costituita da una sostanza amorfa, friabile, calcareo-pigmentaria.

Esame bacteriologico. — Negative le colture dei calcoli contenuti nella cistifellea, positive per il *bacterium coli* quelle insemenzate col nucleo centrale del calcolo estratto dal coledoco e colla bile raccolta all'atto operativo. — Gli insemenzamenti della bile praticati ogni due giorni, durante il periodo postoperatorio, furono costantemente positivi per lo stesso germe, fino al giorno in cui venne tolto il drenaggio, e si mantennero tali anche per quella raccolta dalla fistola biliare residua; come nel caso precedente, si svilupparono, nelle ultime colture, numerose colonie di un grosso bacillo coi caratteri dei bacilli appartenenti al gruppo dei carbonchio-simili, e dei grossi cocchi.

Esame istologico. — La parete della cistifellea appare formata da grossi fasci paralleli di tessuto connettivo fibroso, di diverso aspetto e costituzione. — Alcuni, generalmente corrispondenti agli strati più interni, risultano formati da un tessuto di aspetto quasi omogeneo, completamente sprovvisto di vasi, con estese zone di calcificazione, costituito da fibré connettive a decorso parallelo, intimamente addossate le une alle altre, molto debolmente colorate dall'eosina o dalla fucsina, con scarsissimi elementi cellulari appiattiti, irregolarmente distribuiti fra le fibre. — Gli altri fasci, corrispondenti agli strati più esterni, appaiono costituiti da tessuto connettivo fibroso compatto, discretamente ricco di elementi cellulari, formato da fibre a decorso sinuoso, ben colorate dall'eosina e qua e là dissociate da una infiltrazione emorragica, diffusa, in alcuni punti molto estesa. — Attorno ai vasi, scarsamente rapppresentati, si notano accumuli di numerose cellule linfocitarie e di leucociti. — In alcuni punti, fra i grossi fasci fibrosi descritti, immersi in un giovane tessuto connettivo con abbondante infiltrazione infiammatoria, sono visibili scarsi tuboli epiteliali, riuniti a gruppi di due o tre, e costituiti da un piccolo lume centrale, vuoto, rivestito da uno strato continuo di cellule epiteliali appiattite, con nucleo basale e scarso protoplasma omogeneo, debolmente colorato dall'eosina. — Della *mucosa* e della *tunica muscolare* non esiste più alcuna traccia.

Le pareti delle singole loggie, nelle quali è divisa la cavità cistica, offrono tutte una identica costituzione, in quanto si presentano esclusivamente formate da un tessuto connettivo omogeneo, completamente sprovvisto di vasi, con estese zone di calcificazione, e con caratteri perfettamente eguali a quelli descritti pei fasci costituenti gli strati più interni della parete della cistifellea.

Idrope della cistifellea. — Fra le alterazioni che la cistifellea subisce nella litiasi, offre un particolare interesse clinico ed anatomopatologico la sua *trasformazione idropica*, caratterizzata da una notevole distensione della parete cistica, dalla presenza, nella sua cavità, di un liquido incoloro e dall'esistenza costante di una occlusione del dotto cistico, generalmente determinata da un calcolo, assai più raramente da un processo cicatriziale. Il volume che acquista la cistifellea è talvolta enorme, fino a raggiungere quello di una testa di adulto; comunemente però oscilla fra quello di un uovo di gallina e di una arancia. Le pareti della cistifellea, sempre molto tese, sono

talvolta molto sottili, più di frequente ispessite, dure e fibrose, nel qual caso presentano le stesse lesioni che si riscontrano nelle colecistiti cicatrizzanti.

Il liquido contenuto nella cavità cistica è per lo più chiaro, limpido, più raramente torbido e fioccoso, incoloro, o di un giallo pallido, citrino; ora è denso o mucoso, ora fluido, altre volte sieroso o simile ad acqua limpidissima. Fra le analisi chimiche eseguite, una delle più complete è quella pubblicata dallo Jaboulay coi seguenti dati: R = *neutra* - D = *1015 e 1020; lievi tracce di albumina, di glucosio e di mucina; cloruro di sodio 7.31%; tracce di fosfato di soda e di urea; assenza completa di pigmenti biliari.* Immersi nel liquido si trovano generalmente dei calcoli di tipo variabile e talora ve n'è uno solo, per lo più di colesterina pura o di combinazione, incuneato nel collo della cistifellea o nel cistico.

L'Aschoff, in base alla diversa patogenesi ed ai diversi caratteri anatomo-patologici, distingue due tipi di idrope calcoloso e cioè: un'*idrope infiammatorio primitivo*, che si sviluppa per l'incuneamento nel collo o nel cistico di un calcolo solitario di colesterina, in una cistifellea soggetta ad un primo attacco infiammatorio, ed un'*idrope infiammatorio secondario*, che si sviluppa sul terreno di una colecistite calcolosa già evoluta allo stato cronico, pure per l'incuneamento di un calcolo, ma di origine infiammatoria.

All'esame istologico della parete cistica, nel primo caso, si osservano costantemente le tracce di un lieve processo infiammatorio pregresso, rappresentato da scarsissima infiltrazione infiammatoria, la quale, specialmente nella fibrosa, presenta una disposizione perivasale, e da un ispessimento, appena percettibile, del reticolo connettivo del tessuto adiposo della sottosierosa. La parete cistica è solitamente molto sottile, quanto un foglio di carta, per un assotigliamento che interessa tutti gli strati; la mucosa è ridotta ad uno strato sottilissimo, talvolta appena rilevabile, con qualche rarissimo tubolo ghiandolare; l'epitelio è quasi completamente scomparso e solo rappresentato, qua e là, da scarse cellule cubiche o piatte. La *muscolare* è rappresentata da un sottile strato continuo, sostituito in alcuni tratti da tessuto connettivo, la *fibrosa* da uno strato connettivo fibroso, povero di cellule e di vasi, e la *sottosierosa* da un connettivo lasso, povero di elementi cellulari e di cellule adipose.

Nell'*idrope infiammatorio secondario*, si riscontrano invece le alterazioni istologiche tipiche delle forme di colecistite cicatrizzante. Un altro carattere differenziale, di grande importanza, fra la forma primitiva e secondaria è, che nella prima non si riscontrano calcoli nella cavità cistica, ad eccezione di quello raggiato di colesterina, nel mentre nella seconda vi si trovano costantemente e generalmente numerosi, e tutti appartenenti al tipo dei calcoli infiammatorî.

Soltanto in particolari condizioni possono trovarsi dei calcoli infiammatorî anche nelle forme primitive, quando al processo infiammatorio primitivo si è associata una occlusione intermittente od incompleta del cistico, per cui, potendo ancora affluire una certa quantità di bile, e per un certo tempo, nella cavità cistica, si sono verificate le condizioni necessarie alla formazione di calcoli infiammatorî.

Dal punto di vista clinico, la trasformazione idropica della cistifellea, oltre al presentare un quadro sintomatico, che nella diagnostica addominale può essere causa di notevoli errori, rappresenta un processo di guarigione spontanea, o per meglio dire, di latenza duratura e spesso stabile della malattia, solo eccezionalmente disturbata dall'intervento di una infezione secondaria, ascendente o discendente. Tanto nella forma secondaria, che nella primitiva, e di preferenza in quest'ultima, la cistifellea rimane come esclusa completamente dalla circolazione biliare; nell'essudato imprigionato nella cavità cistica, avviene, come in una vecchia coltura lasciata a sè per lungo tempo, una attenuazione dei germi che hanno causato il processo infiammatorio, fino alla loro scomparsa. L'esame batteriologico, nonchè la iniezione endoperitoneale nelle cavie, dimostra infatti, quasi senza eccezione, la sterilità assoluta, sia dei calcoli, che del liquido endocistico, come ho potuto io stesso constatare, nei tre casi di mia osservazione riportati nella tavola N. 2 (casi 2 - 3 - 5 - pag. 42).

Tuttora discusse e non ancora completamente chiarite sono le cause che determinano questo stato particolare della cistifellea calcolosa. Sul fattore meccanico, occlusione del cistico, tutti sono d'accordo; non altrettanto si può dire circa la trasformazione che subisce il liquido contenuto nella cavità cistica. Secondo l'opinione classica, comunemente ammessa, per l'impedito afflusso della bile nella cistifellea, quella rimasta in cavità all'atto dell'occlusione del cistico, verrebbe poco a poco assorbita e sostituita dal secreto mucoso dell'epitelio e delle ghiandole, aumentate di numero in conseguenza del processo infiammatorio e da esso stimolate ad una maggiore secrezione. Vi sono però dei dati sperimentali che seriamente contrastano con questa ipotesi, a tutta prima tanto convincente. Infatti, l'esperienza insegna che colla legatura dei canali escretori delle ghiandole a secrezione esterna (rene, pancreas, ecc.) la secrezione cessa completamente, senza che avvenga una trasformazione cistica dell'organo, che invece si verifica per una occlusione intermittente, ciò che non è il caso dell'idrope della cistifellea, in cui l'ostruzione del dotto è completa. D'altra parte è noto, (Mignot, Mocquot, ecc.) come ho potuto io stesso constatare nelle mie esperienze, che la legatura del dotto cistico o la sua occlusione con palline di vetro,

produce la retrazione della cistifellea. In base a queste considerazioni, certamente importanti, l'Aschoff ritiene, che la causa vera della trasformazione cistica debba attribuirsi al processo infiammatorio, che cioè il contenuto biliare della cistifeliea venga non già sostituito dal liquido mucoso secreto dalle ghiandole o dall'epitelio, ma bensì dall'essudato infiammatorio, che, per l'incuneamento del calcolo nel cistico, non può venire eliminato, incuneamento a sua volta mantenuto dall'aumento della pressione endocistica che esso stesso determina. I germi, per quanto attenuati, o le tossine ancora presenti nella cistifellea dopo la prima *poussée* infiammatoria, sarebbero stimoli sufficienti a provocare una essudazione sierosa, senza produrre gravi alterazioni della parete cistica. Il Nuvoloni si avvicina molto a questa ipotesi, forse la più logica ed attendibile, quando sostiene, che nello stesso tempo che si assorbe la bile e che si produce la secrezione mucosa, avvengono degli scambi fra il sangue ed il contenuto della cavità, in quanto la bile abbandona i suoi elementi costituenti ed il sangue, a sua volta, dell'acqua e dell'albumina. Con questo processo scompaiono rapidamente i pigmenti biliari ed un po' più lentamente i grassi e la colesterina, finchè non rimane che un liquido sieroso, più o meno ricco di albumina o di muco. Il Roth sarebbe invece per una teoria mista, in quanto ammette, sia l'origine mucosa, che quella ematica del liquido idropico.

Quale delle teorie esposte sia la più attendibile, è difficile dire; molto probabilmente, ognuno dei fattori in esse considerati, svolge, a seconda dei casi, una azione più o meno intensa e predominante; con ciò si spiegherebbero le differenze di aspetto che si constatano nel liquido idropico, talora denso e filante, tal'altra sieroso; così ad esempio, nel primo caso si potrebbe ammettere il predominio del fattore *secrezione mucosa,* e nel secondo di una essudazione o trasudazione di siero dai vasi sanguigni.

Empiema della cistifellea. — Quando ad una colecistite calcolosa purulenta si associa l'occlusione completa del cistico, o succede un processo infiammatorio acuto purulento in una cistifellea idropica, si costituisce l'*empiema della cistifellea.* La cavità cistica contiene quasi costantemente dei calcoli, immersi in un liquido purulento, sia puro, che mescolato a quantità, più o meno piccole, di bile; esistono però anche delle forme intermedie fra l'idrope infiammatorio secondario e l'empiema, nelle quali la cistifellea è riempita da liquido idropico torbido, contenente in sospensione dei fiocchetti di muco-pus. Il cistico è sempre occluso, generalmente da un calcolo che vi si è incuneato; le pareti della cistifellea sono spesse, dure, rigide; la mucosa è generalmente molto ulcerata. Molto spesso si associa una

pericolecistite adesiva, non di rado con ascessi pericolecistici, benchè possa talvolta presentarsi anche completamente libera da aderenze.

La **pericolecistite**, caratterizzata da un processo infiammatorio del peritoneo di rivestimento, è molto frequente e può riscontrarsi in tutte le forme di colecistite descritte, in particolar modo in quelle ulcerose ed ulcero-flemmose croniche, recidivanti. Essa si manifesta colla formazione di aderenze, più o meno tenaci ed estese, che la fissano agli organi circostanti od alla parete addominale; le più frequenti sono quelle coll'epiploon, col duodeno, col piloro, collo stomaco, col colon traverso, col mesocolon, col tenue, coll'appendice, eccezionalmente colla vescica, coll'utero, coll'ovaio, colle salpigi e col rene. Talvolta sono sottili, facilmente lacerabili, tal'altra tenaci, fitte, resistenti, da fissare la cistifellea così solidamente agli organi vicini, da renderne molto pericoloso e difficile l'isolamento chirurgico, senza lacerare la cistifellea o l'organo al quale aderisce. La vescichetta può esserne talmente avviluppata, da riuscire molto difficile, talora impossibile, il riconoscerla, specialmente se è molto retratta.

Alle aderenze non di rado si associano degli ascessi pericolecistici, fra i quali i più frequenti sono quelli situati fra la cistifellea ed il letto epatico, ragione per cui è sempre bene, nelle colecistectomie, prima di iniziare lo scollamento della cistifellea dal fegato, praticare un'accuratissimo isolamento del campo operativo.

Le aderenze pericolecistiche non sempre sono dovute a processi infiammatorî partiti dalla cistifellea, ma, non di rado, anche a processi che traggono origine dagli organi ad essa circostanti, ed in particolar modo all'ulcera gastrica o duodenale; tali aderenze possono determinare una fenomenologia clinica molto simile a quella di una colecistite, talvolta con dolori accessionali che decorrono come tipici accessi di colica biliare, senza che vi siano alterazioni a carico della cistifellea. Si comprende come tali fatti possano complicare la già difficile diagnosi differenziale fra affezioni delle vie biliari ed affezioni piloro-gastriche e duodenali.

5. - Alterazioni delle vie biliari principali e del fegato.

Trattando della migrazione dei calcoli attraverso le vie extraepatiche, ho già descritto le alterazioni di forma che i dotti biliari possono subire in seguito all'ostruzione calcolosa ed ai diversi rapporti che i calcoli possono contrarre colle loro pareti. Non mi rimane quindi che trattare brevemente dei processi di angiocolite, che, quasi costantemente, accompagnano la litiasi, i quali possono limitarsi ai tronchi extraepatici od interessare anche le più fini diramazioni canalicolari intraepatiche.

La forma più comune, che assai spesso accompagna anche la litiasi vescicolare, è rappresentata dall'*angiocolite catarrale,* caratterizzata da una tumefazione della mucosa, intensa desquamazione epiteliale, infiltrazione leucocitaria, più o meno accentuata, della sottomucosa, che può anche estendersi allo strato fibro-muscolare. Tali alterazioni, associate ad un accumulo di secreto mucoso, denso e torbido, ed a grumi pigmentarî, possono determinare una notevole diminuzione del lume del coledoco e dei canali intraepatici, che può giungere fino all'ostruzione completa. Quando l'infiammazione si diffonde ai più fini ramuscoli intraepatici, si manifestano fenomeni reattivi da parte del tessuto pericanalicolare, consistenti in una infiltrazione infiammatoria e di cellule embrionarie, più o meno spiccata, degli spazi portali. Se il processo infiammatorio si attenua ed evolve verso la forma cronica, la reazione infiammatoria si manifesta con una più o meno intensa proliferazione connettivale, che organizzandosi determina una sclerosi pericanalicolare; si costituisce allora il quadro anatomo-patologico della *cirrosi biliare ipertrofica di Hanot.* Nelle forme di *coledocite catarrale,* fanno completamente difetto i processi ulcerativi; si possono però riscontrare delle erosioni, dove la mucosa del dotto contrae rapporti colla superficie di un calcolo.

Ancora più importanti dal punto di vista chirurgico, per le gravi complicazioni postume od immediate che possono produrre e quasi specifiche nella litiasi del coledoco, sono le forme di *coledocite ulcerosa* ed *ulcero-flemmonosa,* le quali presentano gli stessi caratteri anatomo-patologici ed istologici descritti per le forme analoghe di colecistite.

Il processo ulcerativo, che generalmente evolve nelle pareti a contatto diretto col calcolo e nel tratto del coledoco situato a monte di esso, può arrestarsi alla mucosa od interessare anche la parete

fibromuscolare, fino alla perforazione del dotto, le cui conseguenze possono essere la peritonite generalizzata od una peritonite saccata, se prima dell'apertura si sono formate delle aderenze, od un ascesso retropancreatico, subfrenico, perirenale.

In seguito alla perforazione, il lume del coledoco può aprirsi anche in un organo vicino, al quale il dotto è stato in precedenza fissato da aderenze ed al quale si è propagato il processo ulcerativo; si possono così avere delle fistole *bilio-biliari*, quando si stabilisce una comunicazione tra coledoco e cistifellea, fra coledoco e cistico, e *bilio-intestinali*, quando la comunicazione si stabilisce collo stomaco, col duodeno e col colon.

Le fistole coledoco-duodenali sono di gran lunga le più frequenti; le statistiche di Courvoisier e Naunyn contano, sopra 16 casi osservati, una fistola col colon e 15 col duodeno. Attraverso alle perforazioni ed ai tragitti fistolosi i calcoli possono venire eliminati; molti dei casi osservati di guarigione spontanea di calcolosi cronica del coledoco, sono, con ogni probabilità, dovuti all'eliminazione spontanea dei calcoli attraverso ad una fistola bilio-intestinale.

Nelle forme *ulcero-flemmonose*, oltre ai processi ulcerativi, sono particolarmente intensi i fenomeni suppurativi, colla formazione di veri e propri ascessi intraparietali, che, come nell'analoga forma di colecistite, possono aprirsi all'esterno, dando luogo a piccolissime perforazioni, difficilmente percettibili anche all'esame più accurato, causa di peritoniti diffuse o localizzate.

Nelle due ultime forme descritte, si riscontra, nel lume del coledoco, solitamente dilatato, avviluppato da aderenze, più o meno fitte e tenaci e con pareti ispessite, spesso facilmente lacerabili, oltre ai calcoli, del liquido di aspetto molto variabile; talora è costituito da bile torbida, spessa, filante, contenente in sospensione dei fiocchi muco-purulenti e dei grumi pigmentarî; altre volte è francamente purulento ed in casi eccezionali esala odore fecaloide (Lane, Terrier, Quènu, Kehr).

Fra le complicazioni più gravi della coledocite ulcerosa ed ulcero-flemmonosa, oltre a quelle ricordate si deve considerare la diffusione del processo suppurativo a tutto l'albero biliare intraepatico; si stabilisce così la nota forma di *angiocolite diffusa purulenta*, colla formazione di ascessolini miliari, multipli, pericanalicolari, i quali possono in alcuni punti confluire distruggendo il tessuto epatico che li separa, e costituire così degli ascessi di varie dimensioni. Chauffard li ha descritti sotto il nome di *ascessi alveolari*, in quanto, attorno alla cavità centrale, si trovano tante concamerazioni con essa comunicanti; il contenuto è costituito da pus, muco, bile e detriti epiteliali, commisti in varie proporzioni.

Altra complicazione gravissima, fortunatamente rara, è la tromboflebite della porta, pure causa di ascessi multipli del fegato e di setticemie mortali.

Coll'attenuarsi del processo infettivo, sia la forma ulcerosa, che la ulcero-flemmonosa, evolvono verso processi di riparazione cicatriziale identici a quelli studiati nella cistifellea; ne possono derivare ispessimenti notevoli della parete del dotto, con restringimento del lume, stenosi cicatriziali d'alto grado, fortunatamente rare (Mathieu, Quènu, Terrier, Petersen, Kehr, Mayo, ecc.), inflessioni, dilatazioni sacciformi delle pareti, con incistamenti di calcoli, calcificazioni parziali del dotto. Tali alterazioni, le quali possono stabilirsi anche in seguito ad atti operativi condotti colla massima cura, ma troppo tardivi, sono tanto più gravi, quanto più accentuati sono stati i processi ulcerativi, sia in estensione, che in profondità.

Alle stesse alterazioni descritte per il coledoco, va soggetto il dotto cistico, che quasi sempre partecipa alle lesioni della cistifellea. La più importante, per frequenza e per le conseguenze che ne derivano, è la sua occlusione, la quale può essere determinata, sia da un calcolo, che da una stenosi cicatriziale, esito di processi ulcerativi, oppure da aderenze che lo strozzano o vi producono inginocchiamenti; non di rado può essere completamente trasformato in un cordone fibroso, impervio. Per quanto riguarda le sue alterazioni di forma, mi riferisco a quanto ho già esposto trattando della migrazione dei calcoli.

Alterazioni del fegato. — I processi infiammatori, che nella litiasi si sviluppano nelle vie biliari accessorie e principali e la stasi biliare che si stabilisce nelle occlusioni del coledoco, fanno sentire la loro influenza sulla ghiandola epatica, producendovi alterazioni, più o meno gravi, spesso irreparabili.

Trattando delle angiocoliti calcolose, ho già accennato agli *ascessi miliari pericanalicolari*, talvolta confluenti in ascessi più voluminosi, ed alla *cirrosi biliare ipertrofica da angiocolite catarrale cronica*. Oltre a queste lesioni, vanno pure ricordate altre notevoli modificazioni che la ghiandola epatica subisce nell'ostruzione calcolosa del coledoco o dell'epatico, causate dall'azione associata della stasi biliare e dell'angiocolite, modificazioni che costituiscono il quadro anatomo-patologico della *cirrosi calcolosa*, che a torto viene generalmente (Hanot, Charcot e Gombault) identificata colla cirrosi biliare ipertrofica di Hanot.

In questa forma, ad un primo periodo d'ipertrofia dell'organo, che può durare a lungo ed essere anche stabile, succede solitamente e lentamente l'atrofia, che però non raggiunge mai un grado molto

accentuato. Al taglio del fegato si osserva una dilatazione, qualche volta considerevole, delle vie biliari, che gli conferisce un aspetto cavernoso. I dotti dilatati sono ripieni di bile, sabbia o poltiglia pigmentaria, e talvolta di piccoli calcoli di bilirubinato di calcio. Nelle forme più gravi il liquido è qualche volta mucoso, incoloro o giallastro, indice questo di una acolia, più o meno completa, dovuta ad una alterazione profonda della cellula epatica.

Istologicamente si tratta di una sclerosi pericanalicolare, con dilatazione dei canalicoli biliari, ed ingrandimento degli spazi portali; non è raro osservare anche fatti degenerativi, per lo più di degenerazione grassa, più o meno spiccati ed estesi, a carico delle cellule epatiche, talvolta con focolai necrotici, circoscritti alle parti più periferiche dei lobuli. Dal punto di vista chirurgico è bene tener presente, che le alterazioni descritte tanto più si aggravano, quanto più a lungo dura la causa che le determina; ad esse sono dovuti i fenomeni d'insufficienza epatica che spesso complicano il quadro clinico dell'ostruzione calcolosa del coledoco, e che purtroppo compromettono così tristemente l'esito degli interventi operativi tardivi.

Alla colecistite calcolosa, specialmente nelle forme più gravi recidivanti, si associano sempre alterazioni del tessuto epatico, che sta in diretto rapporto colla parete della cistifellea. All'esame istologico vi si osservano solitamente fatti di epatite interstiziale, con fenomeni degenerativi (per lo più di degenerazione vacuolare, granulogassosa), più o meno spiccati, delle cellule epatiche residue, con infiltrazione parvi-cellulare ed embrionaria, spesso accentuata attorno ai canalicoli biliari e diffusa nel connettivo proliferato.

Non di rado, fra la parete superiore della cistifellea ed il letto epatico, si trovano delle cavità ascessuali che si approfondano nel tessuto ghiandolare, o delle spesse gittate di tessuto connettivo denso, fibroso, cronicamente infiammato, che nella colecistectomia può rendere assai difficile e laboriosa la dissezione della cistifellea ed essere causa di lacerazioni, più o meno gravi, del tessuto epatico. A volte invece, la dissezione della cistifellea riesce molto più facile che allo stato normale, per l'interposizione fra essa ed il letto epatico di masse di tessuto adiposo, incluse in un tessuto fibroso a struttura lamellare, che ha sostituito il tessuto connettivo lasso esistente allo stato normale (Pilliet).

E. Graam, in una sua recentissima pubblicazione, riferisce di avere constatato, con molta frequenza, delle evidenti alterazioni infiammatorie all'esame istologico di frammenti di fegato asportati anche ad una certa distanza dalla fossetta cistica, in trenta interventi operativi per colecistiti calcolose acute, subacute e croniche. Nelle prime due forme, i fatti infiammatorî erano caratterizzati da una infiltra-

zione leucocitaria negli spazi portali, che, nei casi più gravi, invadeva le parti più periferiche dei lobuli, associandosi ad un grado, più o meno accentuato, di edema e ad una infiltrazione grassa delle cellule epatiche (1); in alcuni casi ottenne anche, dai frammenti di tessuto epatico, delle colture positive per gli stessi microrganismi coltivati dal contenuto della cistifellea. Nelle colecistiti croniche, datanti da anni, l'esame istologico dimostrò invece, nell'80% dei casi, delle lesioni identiche a quelle degli stadî precoci della cirrosi epatica.

Nelle colecistiti croniche di lunga durata, e specialmente nell'idrope e nelle forme sclero-ipertrofiche, non è raro trovare una ipertrofia localizzata del lobo destro del fegato, generalmente situata un pò all'esterno della cistifellea, che in qualche caso può ricoprire quasi completamente, nota, per la sua forma, sotto il nome di *appendice linguiforme* o di *linguetta epatica di Riedel*. A questa speciale alterazione, sulla quale appunto il Riedel richiamò, fra i primi, l'attenzione, venne e viene tuttora attribuito, da molti autori, il valore di un segno clinico molto importante per la diagnosi di colelitiasi. Vedremo più avanti, trattando della sintomatologia, come la sua presenza, più che chiarire la diagnosi, possa essere causa di errori, in quanto può venire clinicamente confusa, e con facilità, con una cistifellea ingrossata; gli errori del genere furono molti, a cominciare dal caso classico pubblicato dal Trousseau.

Riguardo alla sua patogenesi, per ora non ancora esattamente definita, vi sono due interpretazioni, che si riassumono nelle denominazioni di *linguetta da trazione* e di *linguetta da stasi* o *da congestione*, colle quali si distinguono rispettivamente, nei lavori più recenti (Lopez, Arnsperger, Goullod), le forme di ipertrofia dovute ad un fattore meccanico, da quelle più frequenti, che ripetono la loro origine dal processo infiammatorio propagato dalla cistifellea.

La *forma da trazione* si avrebbe tutte le volte che la cistifellea infiammata va soggetta ad un forte aumento di volume e, come ho già detto, in particolar modo nella forma di idrope infiammatorio secondario; in questi casi si ammette, che la cistifellea, fissata alla fossa cistica del fegato da tenaci aderenze, prodotte dal processo infiammatorio, trascini con sè, a misura che si distende, il tessuto epatico, sotto forma di un prolungamento linguiforme. L'ipotesi che

(1) In due casi operati assai recentemente al padiglione Zonda, dell'Ospedale Maggiore di Milano, di colecistectomia e coledocotomia, per ostruzione calcolosa cronica, che datava, in un caso, da cinque mesi e nell'altro da circa un anno, nei quali il fegato era notevolmente aumentato di volume, ho potuto anch'io osservare le stesse alterazioni; la coltura del frammento di tessuto epatico asportato, riuscì però negativa, nel mentre furono positive per il *bacterium coli* e per lo *streptococco*, le colture eseguite colla bile raccolta dal coledoco, durante l'operazione (Vedi casi 17 e 18 riportati nella Tav. 2 a pag. 46).

la cistifellea ingrossandosi sia capace di esercitare una trazione tale sul fegato, da allungarlo, non mi sembra molto persuasiva. Anzitutto, se così fosse, dovrebbe riscontrarsi in tutti i casi di idrope, di colecistite sclero-ipertrofica e di empiema, ciò che assolutamente non si verifica. Per quanto riguarda le mie osservazioni personali, ho avuto occasione di osservare la linguetta di Riedel in un caso solo di colecistite atrofica con occlusione del coledoco, nel mentre non mi è mai stato dato di trovarla nelle forme di idrope infiammatorio; in secondo luogo si tratta non soltanto di un allungamento del lobo destro, ma anche di un'ipertrofia, la quale non so come possa venir spiegata col semplice meccanismo della trazione.

Per queste ragioni, dati anche gli intimi rapporti di continuità esistenti fra la vescichetta biliare ed il fegato, e le dirette connessioni linfatiche, biliari e vascolari fra i due organi, ritengo, che in ogni caso di litiasi, prescindendo dal volume acquisito dalla cistifellea, tale ipertrofia localizzata del fegato debba piuttosto attribuirsi a fenomeni di congestione, indotti e mantenuti dallo stato di infiammazione cronica della cistifellea *(linguetta da stasi o da congestione)*, o meglio ad una maggiore estensione di quei processi di reazione infiammatoria, i quali istologicamente si rivelano con quelle alterazioni che spesso si osservano nel tessuto epatico adiacente alla fossetta cistica e da me già ricordate.

È probabile che nei casi di cistifellea molto voluminosa, intervenga, come causa coadiuvante, anche la trazione, come pure è ammissibile, che la deformazione acquisita del fegato, anteriore alla litiasi, e nota colla denominazione di fegato a solchi, ne rappresenti un fattore predisponente; ciò spiegherebbe la maggior frequenza della linguetta di Riedel nelle donne.

6. - Fistole biliari.

Come ho già accennato parlando della migrazione anormale dei calcoli, in seguito alla propagazione dei processi infiammatorî ed ulcerativi della parete della cistifellea o delle vie biliari agli organi circostanti od alla parete addominale, possono formarsi delle comunicazioni abnormi, costituenti le fistole biliari.

Le *fistole cutanee* sono molto rare, quasi sempre consecutive ad un flemmone biliare delle pareti; si aprono generalmente all'ipocondrio ed al fianco destro, assai più raramente alla regione ombelicale, soprapubica ed inguinale; il Forges ha pubblicato un caso di un ascesso biliare delle pareti, fistolizzato alla regione trocanterica destra.

Le comunicazioni *fra le vie biliari e digerenti*, sono, come ho già detto più sopra, di gran lunga più frequenti, e costituiscono talvolta dei tragitti diritti o sinuosi, molto sottili, che appena permettono l'introduzione di un comune specillo, tal'altra, invece, delle larghe aperture, capaci a dar passaggio ai calcoli più voluminosi. Non di rado, fra la cistifellea e l'organo cavo col quale comunica, è interposta una cavità ascessuale, più o meno voluminosa, dalla quale si dipartono altri tragitti fistolosi, sia cutanei, che con altri organi cavi.

Le *fistole gastriche* sono relativamente rare e si stabiliscono quasi sempre fra la cistifellea e la porzione pilorica, o fra questa ed il coledoco. Kehr, in 2000 operazioni, ne ha riscontrato soltanto 7 casi; Courvoisier, sopra 173 casi di fistole biliari raccolti nella letteratura, ne ha trovate soltanto 13 interessanti lo stomaco. È stato segnalato qualche raro caso di fistola colecisto-epato-gastrica fra stomaco e lobo sinistro del fegato; il Fleiner ha pubblicato un caso di fistola doppia vescico-gastrica e vescico-colica.

Le *fistole duodenali* sono le più frequenti, ciò che si spiega facilmente cogli intimi rapporti anatomici esistenti fra il duodeno e le vie biliari. Il Naunyn, sopra un totale di 384 casi di fistola biliare, ne ha trovate 108 che interessavano il duodeno e più precisamente 93 fistole colecisto-duodenali e 15 coledoco-duodenali.

Le *fistole* coll'*ileo* e col *digiuno* sono eccezionali, data la grande mobilità di questa parte dell'intestino, che si oppone alla sua fissazione alla cistifellea. Non così si può dire per le fistole *colecisto-coliche*, che sono altrettanto frequenti delle duodenali; interessano generalmente il colon traverso e l'angolo epato-colico, e possono essere causa di gravi fenomeni di angiocolite ascendente, con successiva formazione di ascessi miliari multipli del fegato.

Comunicazioni abnormi, veramente eccezionali, possono formarsi fra le *vie biliari* e la *cavità toracica;* generalmente si producono per la rottura, attraverso al diaframma, di un ascesso del fegato o sotto-diaframmatico, comunicante colle vie biliari. Le *fistole bilio-bronchiali*, sono le più frequenti; prima che si determini il processo ulcerativo del diaframma, si stabiliscono delle solide aderenze pleuro-diaframmatiche, per cui l'ulcerazione si estende al polmone fino ad incontrare un bronco, nel quale si apre; attraverso al tragitto così costituito, può venire eliminata una quantità più o meno grande di bile e talvolta, benchè eccezionalmente, con dei calcoli. Graam, nel 1897 (British med. Journal, 1897) ne ha riuniti 19 casi, e più recentemente Eschenagen (Deutsch. med. Woch, 1907), Smith e Rigby (Brit. med. Journal, 1903), Klauber (Arch. f. Klin. Chir., 1907) ne hanno riferiti altri casi molto interessanti.

Le *fistole pleuriche* e le fistole *mediastiniche* e *pericardiche*, rap-

presentano reperti assolutamente d'eccezione; di fistola *bilio-pericardica* se ne conosce, nella letteratura, un solo caso pubblicato dal Legg, in cui si trattava di una ostruzione calcolosa del coledoco, complicata ad un ascesso subfrenico, che si era aperto nel sacco pericardico.

Sempre restando nel campo delle eccezioni, ricorderò ancora le *fistole colecisto-urinarie*, fra cistifellea e bacinetto renale, uretere, e vescica e le fistole *colecisto-genitali*, che possono aprirsi, sia nell'utero che nelle salpingi e nella vagina. Fauconneau-Dufresne ha pubblicato un caso, nel quale, in virtù di un tragitto fistoloso esistente fra la cistifellea e l'utero gravido, vennero espulsi, durante il parto, dei calcoli biliari attraverso la vagina.

Riguardo alle ulcerazioni della vena porta e dell'arteria epatica, mi riferisco a quanto ho esposto parlando della migrazione dei calcoli.

7. - Litiasi e cancro della cistifellea e delle vie biliari.

Una delle più gravi complicazioni della litiasi è senza dubbio il carcinoma della cistifellea, che Riedel considera come uno dei peggiori pericoli che minacciano la vita di un ammalato di calcolosi. Malgrado sia ormai stabilito con certezza, dall'osservazione clinica ed anatomo-patologica, la frequente coesistenza delle due affezioni, pure i rapporti eziologici fra cancro e calcolosi sono tutt'altro che definiti e costituiscono tuttora un argomento molto discusso.

Courvoisier trovò calcoli nel 90% dei casi di carcinoma della cistifellea, Zenker nell'86,95% *(in 40 casi sopra 46)*, Janowski nel 97,46% *(in 40 sopra 41)*, Redlich nel 66,6% *(in 23 casi sopra 33)*, Haberfeld nel 73% *(119 sopra 164)*, Treutlein nel 91,7% etc. ecc. In una statistica relativa a 2180 autopsie praticate nell'Istituto Anatomo-Patologico di Londra, Slade avrebbe trovato soltanto 33 casi di calcolosi epatica, complicata però, con una frequenza del 30%, ad un cancro della cistifellea, controllato all'esame istologico. V. Czerny, sopra 340 casi di litiasi biliare operati nella Clinica di Heidelberg, avrebbe constatato il cancro nel 13,5% dei casi. Il Kehr valuta la frequenza di questa grave complicazione con una percentuale del 10% all'incirca, malgrado negli ultimi 300 casi operati, nei quali la cistifellea venne sistematicamente sottoposta all'esame istologico, non abbia mai osservato la coesistenza del carcinoma (1).

---

(1) Secondo dati statistici pubblicati dal Luzzato, in base a reperti di autopsia, il cancro si associerebbe alla calcolosi biliare nel 6% dei casi; secondo Bobbio nel 13,3% e secondo il Bianchini nel 6,4%.

Oltre che dai dati statistici riferiti, il rapporto causale fra litiasi e cancro parrebbe ancora dimostrato dal fatto, molto probativo, che nelle donne il carcinoma della cistifellea è di gran lunga più frequente che nell'uomo, con una proporzione variabile da 1:3 ad 1:4, quasi uguale a quella che risulta dai dati statistici relativi alla calcolosi. Da una statistica pubblicata dall'Arnsperger, sopra 386 ammalati di colelitiasi, fra i quali soltanto 46 uomini, l'associazione fra cancro della cistifellea e calcolosi venne osservata in 8 uomini e 38 donne. Da questi fatti sembrerebbe quindi risultare con certezza, che la maggior frequenza del cancro della cistifellea nella donna è legata alla maggior frequenza della calcolosi. Purtroppo non è possibile stabilire e definire, in base a dei soli dati statistici, un rapporto di causa ed effetto fra due processi morbosi così oscuri, nella loro patogenesi, come cancro e calcolosi, per cui il campo della discussione rimane tuttora libero alle più diverse interpretazioni.

Aschoff e Bacmeister, ad esempio, sono assolutamente contrari a riconoscere ai calcoli ed ai processi infiammatorî che ad essi si accompagnano, una influenza predisponente e favorevole allo sviluppo del carcinoma, e considerano l'associazione *cancro-calcolosi* come un fatto di pura coincidenza, ammettendo tutt'al più, tra le due affezioni, un rapporto causale inverso a quello generalmente ammesso; la formazione dei calcoli, per la facilità colla quale una cistifellea cancerosa può andare soggetta all'infezione ed alla stasi, sarebbe cioè un fenomeno secondario allo sviluppo del carcinoma. Fra i casi studiati dai due autori, in due venne constatata la presenza di un calcolo solitario di colesterina, il quale, come è noto, si sviluppa asetticamente e molto lentameute, per cui era lecito ammetterne la preesistenza al carcinoma; ora, sostiene l'Aschoff, detti calcoli non determinano alcuna alterazione nella cistifeliea, se non quando si incuneano nel collo o nel cistico, per cui, se il cancro in questi casi avesse avuto come causa predisponente l'irritazione prodotta dal calcolo, avrebbe dovuto avere origine dal collo e non dal fondo, nel quale invece era nettamente localizzato e dal quale origina nella grande maggioranza dei casi. Il cancro si svilupperebbe invece per tutt'altre cause e più precisamente sul terreno di malformazioni congenite, che non raramente si riscontrano all'esame istologico del fondo della cistifellea, costituite da formazioni adenomatose, situate nello spessore della muscolare e formate da tuboli e da cavità cistiche, di varia dimensione, rivestite da epitelio cilindrico e da cellule caliciformi; a tali formazioni, dall'Aschoff riscontrate nel 3% delle cistifellee esaminate e dal Lubarsch ritenute di natura infiammatoria, venne dato il nome di "*fundus adenoma*".

All'opinione espressa da un anatomo-patologo così autorevole

come l'Aschoff, che la calcolosi deve cioè considerarsi come secondaria allo sviluppo del cancro, si possono muovere due obbiezioni, di indubbio valore, che non si comprende come l'autore non abbia preso in considerazione e cioè: 1°) che nella grande maggioranza dei casi di cancro associato alla litiasi, come ho potuto io stesso osservare in due operati di mia recente osservazione, la cistifellea presenta, all'esame istologico, accanto all'infiltrazione epiteliale, le alterazioni caratteristiche di una colecistite cicatrizzante, atrofica o sclero-ipertrofica, le quali costituiscono l'esito di processi infiammatorî di data remota ed a lungo decorso e quindi certamente precedenti allo sviluppo del processo neoplastico; 2°) non raramente si è notata la coesistenza di calcoli infiammatorî voluminosi e perciò, presumibilmente, di antica data, con neoplasmi appena all'inizio del loro sviluppo. Il Berthold, in un suo studio importante sull'argomento, a sostegno della precedenza della calcolosi sullo sviluppo del cancro, porta dei dati statistici molto interessanti e dimostrativi, secondo i quali, nei cancri primitivi della cistifellea, i calcoli si troverebbero nel 95% dei casi, nel mentre la percentuale si abbasserebbe fino al 15% nei carcinomi secondari; ora, osserva giustamente l'autore, se i calcoli fossero realmente secondari al carcinoma, dovrebbero trovarsi colla stessa frequenza nei due casi. Non è chi non veda, come per risolvere la questione sarebbe necessario nientemeno che conoscere la patogenesi del cancro o, per meglio dire, la natura dello stimolo che è capace di determinarne lo sviluppo. Data la nostra ignoranza o per lo meno la grande incertezza in proposito, ne viene di logica conseguenza, che coloro i quali ammettono ancora la nozione causale dello stimolo irritativo, meccanico od infiammatorio, si ostinino a considerare l'azione meccanica vulnerante del calcolo ed irritativa dell'infiammazione, come causa favorevolissima allo sviluppo del carcinoma biliare (Zenker, Courvoisier, Terrier, Riedel ecc.), nel mentre, quelli che ammettono la teoria microparassitaria, non riconoscono fra cancro e calcolo alcun rapporto eziologico (Bland Sutton); alla stessa stregua deve venire giudicata ed accettata l'ipotesi dell'Aschoff del " *fundus adenoma congenito* „.

Questo per quanto riguarda il lato teorico della questione; dal punto di vista pratico, che in questi problemi credo non debba mai essere dimenticato, ritengo, per il bene dei chirurghi ed in particolar modo degli ammalati, che sia buona cosa, almeno allo stato attuale delle nostre cognizioni, prestar fede alla vecchia teoria del rapporto causale diretto fra colelitiasi e carcinoma biliare, ricordando che la clinica intuisce spesso ciò che la patologia non riesce a definire.

8. - Litiasi biliare e pancreatiti.

I numerosi interventi chirurgici di questi ultimi anni, hanno dimostrato, che la colelitiasi ed i processi infiammatorî in genere delle vie biliari si associano con grande frequenza alla pancreatite, di cui rappresentano uno dei fattori eziologici più frequenti (Körte, Riedel, Mayo Robson, Kehr, Terrier, Duval, Carle, Donati). Il Kehr sopra 2000 interventi operativi l'avrebbe constatata nel 50% circa dei casi; il Deaver di Filadelfia in 99 operati di colelitiasi, avrebbe trovato il pancreas alterato nel 45% dei casi e più precisamente 30 volte, duro e bernoccoluto in corrispondenza della testa, 9 volte notevolmente tumefatto in totalità e 5 volte in preda a processi infiammatori acuti ed a steatonecrosi. Dalle statistiche di Osler, riflettenti 105 casi di pancreatite acuta, risulta che nel 42% dei casi esistevano calcoli nelle vie biliari; analogamente l'Egdhal li avrebbe riscontrati nel 41,90% (44 volte sopra 105 casi), il Quènu nel 36,72% (47 volte sopra 128 casi) ed il Kehr 19 volte sopra 30 casi operati per steatonecrosi acuta del pancreas e cioè nel 63%.

Dal punto di vista anatomo-patologico si possono osservare tutti i diversi tipi e le diverse gradazioni dell'infiammazione pancreatica, s'intende ad eccezione delle alterazioni di natura specifica, e cioè le forme croniche di pancreatite parenchimatosa ed interstiziale, le forme acute suppurative, gangrenose, emorragiche e la steatonecrosi acuta, la quale, come è noto, rappresenta spesso l'esito ultimo di una infiammazione acuta o cronica. La pancreatite interstiziale cronica, specialmente limitata alla testa, è senza dubbio la forma più frequente; secondo le statistiche di Quènu e Duval, costituirebbe il 60% dei casi osservati, nel mentre la pancreatite acuta suppurativa e gangrenosa e le forme emorragiche con steatonecrosi, si presenterebbero rispettivamente con una frequenza del 23% e del 17%. Sempre secondo questi autori, esisterebbe anche uno speciale rapporto di frequenza fra la sede dei calcoli e le diverse forme ricordate, in quanto la pancreatite parenchimatosa ed interstiziale cronica si associerebbero di preferenza alla litiasi del coledoco, nel mentre le forme suppurative sarebbero più frequenti nella litiasi vescicolare; la pancreatite emorragica e la steatonecrosi acuta si osserverebbero invece, con particolare frequenza, nei casi di calcoli incuneati nell'ampolla di Vater. Quale valore possa essere riconosciuto a questi dati statistici è difficile dire, in quanto non esistono, nella letteratura, osservazioni sufficienti in proposito; ciò che si può asserire con certezza è che la complicazione pancreatica è di gran lunga più frequente

nella litiasi del coledoco, specialmente se di lunga durata, che non nella forma di calcolosi localizzata alla cistifellea (Körte, Riedel, Quénu, Chauffard, Carle etc.).

L'infiammazione del pancreas che si osserva nella litiasi è quasi esclusivamente di origine infettiva ed in ogni caso, salvo rare eccezioni, dovuta ad una propagazione dell'infezione delle vie biliari. Gli intimi rapporti anatomici esistenti fra l'ultimo tratto del coledoco, il pancreas ed il dotto di Wirsung, e le dirette connessioni linfatiche fra la cistifellea e la testa pancreatica, oltre a dimostrarne con evidenza la possibilità, indicano anche le vie che può seguire l'infezione per raggiungere la ghiandola e cioè la via canalicolare ascendente, quella per contiguità e la via linfatica.

Il fatto che il processo infiammatorio si localizza quasi sempre alla testa del pancreas, già per sè stesso tende ad indicare, che la via di gran lunga più frequente seguita dall'infezione è la *canalicolare ascendente*; d'altra parte, se si considera che i due canali, coledoco e dotto pancreatico, decorrono nell'ampolla di Vater intimamente addossati l'uno all'altro, o si aprono sul suo fondo con uno sbocco comune, o sboccano addirittura l'uno nell'altro, la possibilità che il contenuto infetto del coledoco abbia a risalire lungo il Wirsunghiano, specialmente quando la papilla è ostruita da un calcolo, non ha bisogno di molte dimostrazioni. Ricorderò anche a questo proposito, che Water, Kratz ed Opie ne dettero la direttta dimostrazione sperimentale nel cadavere, iniettando dei liquidi colorati nel coledoco sotto lieve pressione, previa legatura dello sbocco dell'ampolla nel duodeno; in tutti i casi constatarono la presenza del liquido iniettato nel dotto pancreatico, per buona parte del suo decorso intraghiandolare. Il caso riferito da Opie è ancor più dimostrativo: si trattava di un individuo morto per pancreatite emorragica, nel quale all'autopsia venne riscontrata l'ostruzione completa della papilla da parte di un calcolo saldamente incuneato e la presenza di bile nel dotto di Wirsung e nelle sue diramazioni.

Secondo Quènu, Duval e Desjardins, l'infezione pancreatica non deve sempre considerarsi come secondaria all'infezione biliare, ma, in molti casi, come contemporanea per via ascendente dal duodeno, lungo il coledoco ed il dotto pancreatico; il fatto che clinicamente l'infiammazione pancreatica si manifesta, in generale, molto tardivamente rispetto a quella che colpisce le vie biliari, non sarebbe una obbiezione sufficiente a questa loro opinione, in quanto generalmente le forme di pancreatite cronica hanno un lungo periodo di latenza, per cui, o non danno manifestazioni cliniche o le danno con molto ritardo; il duodeno sarebbe quindi, molto spesso, il punto di partenza di una infezione pancreatico-biliare simultanea.

La propagazione *per contiguità* rappresenta pure una possibilità che deve essere ammessa, quando si consideri che il coledoco, molto di frequente, decorre, nel suo tratto terminale, in una doccia od in un canale scavato in pieno tessuto pancreatico. Quando esistono dei calcoli nel coledoco, specialmente se situati nella sua porzione retro-duodenale, la mucosa del dotto è in preda a processi infiammatori, che possono anche evolvere verso l'ulcerazione; niente di più facile quindi che l'ammettere una propagazione diretta del processo ulcerativo od una migrazione di germi attraverso alle pareti del coledoco, nel tessuto pancreatico. Secondo il Körte, nella litiasi delle vie blliari profonde, non è raro il trovare tumefatte anche le linfoghiandole che circondano la testa del pancreas, ciò che si spiega colle loro dirette connessioni linfatiche con quelle scaglionate lungo l'epatico ed il coledoco; da ciò la possibilità, che una suppurazione di dette ghiandole abbia a propagarsi al tessuto pancreatico.

Riguardo alla *via linfatica,* gli studi anatomici più recenti hanno concluso (Arnsperger, Franke) per l'esistenza di comunicazioni linfatiche dirette fra la cistifellea e la testa del pancreas, la quale, secondo le ricerche del Cappelli, costituisce come un nodo centrale, nel quale i vasi linfatici pancreatici convergono con un gruppo proveniente direttamente dalla vescichetta. Tale disposizione anatomica è più che sufficiente a spiegare la patogenesi di quelle forme di pancreatite conosciute sotto il nome di *pancreatiti di origine linfatica colecistica,* che in qualche caso complicano le colecistiti semplici o calcolose, anche se di lieve entità. Per la litiasi della cistifellea la complicazione pancreatica si verificherebbe, secondo il Kehr, nel 15% circa dei casi.

CAPITOLO IV.

Studio clinico della litiasi biliare

La sintomatologia della litiasi varia in rapporto alla sede dei calcoli, alla presenza o meno di alterazioni infiammatorie, alla loro intensità e specialmente alla loro localizzazione nei diversi segmenti del sistema biliare, e ciò prescindendo dalle eventuali complicazioni e molteplici associazioni con affezioni di altri organi, per cui tutte le combinazioni sintomatiche sono possibili ed oserei dire infinite. Ogni ammalato di litiasi, si può dire, rappresenta un caso particolare, che deve essere studiato a sè e che richiede da parte del medico una severa analisi, sulla scorta di ben precise cognizioni cliniche, anatomo-patologiche e patogenetiche.

Per queste ragioni, uno studio completo della calcolosi epatica, che volesse tener conto di tutti i possibili quadri sintomatici ch'essa può offrire e prendere in esame tutte le possibili diagnosi differenziali, costituirebbe, da sola, il tema di un lavoro di gran mole, ed esorbiterebbe quindi dai limiti che sono stati assegnati a questo mio studio. Mi limiterò quindi a trattare questo capitolo da un punto di vista generale, intrattenendomi soltanto sulla discussione di quei sintomi, che sono fondamentali per la diagnosi differenziale delle principali forme di litiasi, il cui riconoscimento è di capitale importanza per il chirurgo, sia nei riguardi dell'indicazione, che dell'indirizzo operativo.

Nel vasto e complesso quadro sintomatico generale della litiasi biliare, come in quello anatomo-patologico, si possono distinguere due forme principali, e cioè, la *calcolosi della cistifellea* e la *calcolosi delle vie biliari principali*, costituite dall'epatico e dal coledoco. Pur riconoscendo che tale distinzione non è assoluta, anzi, oserei dire,

artificiale, in quanto le due forme sono spesso associate e presentano una sintomatologia molto affine, pure ho creduto opportuno di addottarla, come la più rispondente alle esigenze pratiche di una esposizione chiara ed ordinata.

1. - Sintomatologia della litiasi della cistifellea.

Come ho già accennato nello studio della patogenesi, la litiasi vescicolare asettica, corrispondente al quadro anatomo-patologico della cistifellea da stasi col calcolo solitario raggiato di colesterina, è una forma completamente latente, che decorre senza dar luogo ad alcuna manifestazione clinica soggettivamente ed obbiettivamente rilevabile; del pari, malgrado la presenza di numerosi calcoli misti, possono rimanere latenti anche molte forme di origine infiammatoria e generalmente quelle nelle quali l'infezione è stata molto attenuata e di breve durata, tale cioè da determinare scarse alterazioni a carico della cistifellea, le cui tracce sono soltanto rilevabili all'esame istologico. Non è infatti raro il trovare accidentalmente, all'autopsia, delle cistifellee piene di calcoli in individui, e specialmente in quelli di età avanzata, nella cui storia clinica non vi era mai stato alcun sintomo che potesse essere messo in rapporto coll'esistenza di una calcolosi epatica. Se però si considera, che in molti casi, come vedremo più avanti, la litiasi della vescichetta può manifestarsi con una semplice sindrome dispeptica, molto affine a quella dei più comuni disturbi gastrici, è lecito supporre che molte delle forme ritenute come latenti, lo sono soltanto in quanto non danno che dei sintomi molto lievi, che per nulla preoccupano chi li soffre, od una fenomenologia così atipica, da essere riferita dai medici a tutt'altre cause.

L'inizio clinico della litiasi infiammatoria è molto variabile; in alcuni casi, ma non tanto spesso come generalmente si crede, la prima manifestazione è segnata dal tipico accesso di colica biliare, che insorge improvvisamente con un dolore acuto all'ipocondrio destro, accompagnato da nausea, vomito, febbre e da disturbi nervosi.

Il *dolore* all'ipocondrio destro, spesso atroce, viene descritto dagli ammalati come puntorio o lacerante, o come una sensazione di crampo o di costrizione violenta all'epigastrio ed alla regione prevertebrale; esso può essere continuo od intermittente e generalmente si irradia verso l'alto, alla spalla ed alla regione sottoscapolare destra, alla colonna vertebrale, all'altezza della 10ª, 11ª, 12ª vertebra dorsale, assai più raramente verso il basso, ai lombi ed alla regione

sacrale. Molto spesso insorge di notte o nelle prime ore del mattino, e non di rado, nelle così dette crisi a ripetizione, si ripete, sempre alla stessa ora, con singolare regolarità. La sua comparsa tardiva, in relazione coi pasti, molto probabilmente coincide coll'espulsione della bile, che si produce al momento in cui avviene la digestione intestinale.

Nelle donne può spesso manifestarsi all'inizio del periodo mestruale o poco tempo dopo il parto, e cioè in quelle condizioni nelle quali gli organi addominali sono soggetti ad una maggior congestione, la quale, secondo il Kehr, agirebbe provocando il risveglio di una infezione da tempo latente nella cistifellea. La crisi dolorosa può qualche volta insorgere in seguito a fatiche, a sforzi, per un movimento rapido ed improvviso di flessione del tronco, per un urto all'ipocondrio, anche lieve, ece., od in seguito ad un pasto copioso od a soverchie libazioni.

Al dolore, nella colica biliare si accompagna molto spesso il *vomito*, dapprima alimentare, quindi biliare. La *febbre*, quasi sempre preceduta da brividi, può essere molto elevata, come può mancare completamente; quando esiste, si dilegua, generalmente per crisi, col cessare dell'accesso doloroso.

Durante l'accesso l'*a.* è in preda a viva agitazione; il polso è frequente, talvolta con notevoli aritmie; l'addome è tumido, più raramente avvallato e contratto in difesa muscolare. La palpazione, anche lieve, eseguita all'ipocondrio destro, riesce molto dolorosa in corrispondenza della regione cistica e dell'epigastrio. Altri punti dolenti, dovuti all'irradiazione e molto importanti dal punto di vista diagnostico, perchè caratteristici nella colica biliare e negli stati dolorosi in genere della cistifellea, si rilevano spesso, con un accurato esame, in corrispondenza dell'estremità anteriore dell'11ª costa destra, appena al disotto della punta della scapola destra, a livello delle apofisi spinose dell'8ª, 9ª, 10ª, 11ª vertebre dorsali, e nella fossa sopraclaveare. Lo Chauffard segnala pure, come molto importante per la diagnosi differenziale colle crisi dolorose appendicolare, pilorica o renale, che spesso decorrono con una sintomatologia molto affine a quella della colica epatica, la ricerca di un altro punto doloroso fra i due capi d'inserzione dello sterno-cleido-mastoideo destro, chiamato punto frenico destro, perchè corrispondente al decorso del nervo omonimo.

Nel periodo acuto della crisi, la palpazione può far constatare un *aumento di volume della cistifellea e del fegato,* specialmente percepibile durante le profonde inspirazioni; tale reperto, però, è ben lungi dall'essere costante, anzi, molto spesso, la cistifellea non è affatto palpabile. Una vescichetta molto voluminosa ed a pareti tese può

far supporre come causa della colica l'incuneamento di un calcolo nel collo o nel dotto cistico.

L'*ittero* spesso manca; quando esiste è molto variabile nella sua intensità e si manifesta talvolta dopo poche ore dall'inizio della crisi dolorosa, generalmente dopo 24-36 ore.

La fine della crisi, che generalmente interviene da sei a quarantotto ore dall'inizio, è seguita ordinariamente da uno stato di sopore; i dolori si dileguano, il fegato riprende rapidamente il suo volume, e l'ittero, quando si è manifestato, scompare in due o tre giorni, se la colica è semplice, persiste, con oscillazioni di minore o maggiore intensità, se si è complicata ad una ostruzione calcolosa del coledoco.

Un esito fortunatamente raro, data la sua gravità, può essere la rottura della cistifellea o del fegato stesso, dovuta allo stato di turgore e di distensione che subiscono durante la crisi, sia per accumulo di bile nella cavità cistica, che per fatti congestizî della ghiandola epatica, o per la ipertensione addominale, determinata dalla contrattura delle pareti e dal vomito ripetuto.

Col dileguarsi dell'accesso, non sempre scompare ogni disturbo; purtroppo, nella grande maggioranza dei casi, residua il quadro clinico della colecistite calcolosa cronica che studieremo più avanti.

Durante la colica si possono verificare *disturbi cardiaci, polmonari, nervosi.* Si sono osservate, durante il parossismo doloroso, dispnea intensa, emottisi, accessi di tachicardia, aritmie, asistolie gravi, talvolta seguite da morte, specialmente nei vecchi arteriosclerotici e negli individui con affezioni cardiache, fenomeni tutti da riferirsi, con ogni probabilità, a reazioni vasomotorie, e più precisamente, secondo il Naunyn, a reazioni vaso-costrittici riflesse. Pure ad un fenomeno di spasmo vasomotorio, che si riflette sul piccolo circolo, debbono riferirsi l'elevazione del secondo tono sulla polmonare, il soffio sistolico sulla tricuspide, che talvolta viene constatato nella fase parossistica della crisi.

I disturbi a carico *del sistema nervoso* possono consistere in contrazioni spastiche degli arti inferiori, convulsioni epilettiformi con perdita completa della coscienza, monoplegie passeggere, emiplegie per emorragie cerebrali, in individui arteriosclerotici, delirii, allucinazioni ecc. Sono stati pure riferiti, come disturbi della secrezione urinaria, delle albuminurie e glicosurie passeggere, le prime, probabilmente dovute ad un riflesso vasomotorio e le seconde ad un temporaneo disturbo funzionale della cellula epatica.

La colica epatica classica, non sempre, come ho detto, costituisce la prima manifestazione clinica della litiasi; molto spesso essa si inizia in modo assai subdolo o con sintomi che fanno pensare a

tutt'altra affezione. Non è raro del tutto il caso in cui la malattia si manifesta addirittura colla comparsa di un ingrossamento della cistifellea, avvertito per caso dall'ammalato stesso, senza che ad esso abbia preceduto alcun disturbo soggettivo. Altre volte sono dei semplici e banali disturbi gastrici, che attirano l'attenzione del paziente, consistenti in un senso di oppressione o di costrizione dolorosa alla regione epigastrica, che insorge a distanza di mezz'ora od un ora dai pasti, accompagnato da flatulenze ed eruttazioni, e talvolta seguìto da vomito delle sostanze ingerite. In altri casi ancora, sono delle vere crisi dolorose a ripetizione, talora molto violente, alla regione epigastrica, con zona di massimo riferimento a livello dell'appendice xifoide, che si manifestano a parecchie ore di distanza dal pasto, e che si dileguano dopo una o due ore dal loro inizio. Se si esamina l'ammalato in queste condizioni, non è raro il constatare la presenza di una lieve dolorabilità alla pressione esercitata nella regione cistica, dove può essere anche percepibile una tumescenza, più o meno accentuata, riferibile alla cistifellea e, ad un esame molto accurato, l'esistenza dei punti dolorosi d'irradiazione già descritti come caratteristici nella colica biliare tipica.

Nei casi infine, nei quali si stabilisce d'*emblé* una colecistite acuta, l'inizio è segnato dall'insorgenza improvvisa di fenomeni generali e locali molto gravi, quali brividi intensi seguìti da febbre elevata, dolori vivi e diffusi a tutto l'addome, specialmente accentuati nei due quadranti di destra, meteorismo, contrattura di difesa delle pareti, costipazione, vomiti, che ricordano o simulano perfettamente il quadro dell'appendicite acuta o della peritonite.

Basta raccogliere accuratamente l'anamnesi di un certo numero di ammalati di colelitiasi conclamata, per convincersi di questa variabilità nell'inizio clinico della malattia.

Sopra 285 casi studiati da Neuling nella clinica di Kehr, l'inizio della malattia con fenomeni ad insorgenza improvvisa, venne osservato soltanto in 136 e più precisamente:

1° con tipiche coliche biliari	in	74 casi
2° con crisi gastriche	„	43 „
3° con dolori a carattere non accessionale nella sfera epatica	„	11 „
4° con ittero, senza dolori	„	8 „

Negli altri 149 casi l'affezione si manifestò subdolamente:

1° con disturbi gastrici	in	111 „
2° con lievi disturbi dolorosi a carico della sfera epatica .	„	22 „
3° con semplici disturbi della digestione	„	16 „

La litiasi della cistifellea, *nel periodo di stato,* si manifesta clinicamente con una serie abbastanza numerosa di fenomeni soggettivi, funzionali ed obbiettivi, il cui rilievo e la cui interpretazione diagnostica offrono, non di rado, serie difficoltà.

Il dolore, rappresenta, fra i sintomi soggettivi, il più importante e più difficile da interpretare, per la estrema variabilità dei suoi caratteri; manca raramente ed ha sede generalmente nell'ipocondrio destro, con irradiazione verso l'epigastrio e la base del torace destro, anteriormente, e verso la colonna vertebrale, la regione scapolare destra od interscapolare, la spalla destra e la base del collo, in alto e posteriormente; altre volte, invece che all'ipocondrio, l'ammalato riferisce la sede del massimo dolore come nettamente localizzata alla regione epigastrica. Il dolore, all'infuori dell'accesso colico propriamente detto, è di solito sordo, continuo, come una sensazione di tensione, di peso o di costrizione; non di rado l'ammalato accusa pure, ad intervalli, una dolenzia alla regione scapolo-omerale, che spesso definisce come un senso di stanchezza o come la sensazione che dà un peso che grava da lungo tempo sulla spalla.

Tali sensazioni dolorose, caratteristiche delle forme di colecistite cronica, possono andare soggette ad esacerbazioni di breve durata, in seguito a sforzi, anche di lieve momento, ed in relazione coi pasti, specialmente durante la digestione intestinale, e possono attenuarsi, fino a scomparire, per un periodo di tempo, talvolta abbastanza lungo, di mesi e di anni.

La variabilità del fenomeno dolore non deve recare meraviglia, quando si pensi alla molteplicità e varietà delle cause dalle quali può dipendere. Riguardo al dolore della colica epatica classica, è opinione ancora molto diffusa nel pubblico e anche nei medici, che esso sia esclusivamente dovuto alla migrazione dei calcoli, sia per le contrazioni spasmodiche della cistifellea, dirette a espellerli, sia per il traumatismo che essi esercitano sulle terminazioni nervose delle vie biliari. Ora, se questa genesi, puramente meccanica, del dolore colico, non può essere assolutamente negata, non può ritenersi come esclusiva, in quanto l'osservazione clinica, molto efficacemente coadiuvata e controllata dai reperti operativi, tende ad ammetterla soltanto in casi eccezionli e cioè per la migrazione di calcoli voluminosi, a superficie molto ruvida ed a spigoli molto sporgenti, o per l'incuneamento improvviso di un calcolo nel dotto cistico o nel coledoco. In quest'ultimo caso, il dolore verrebbe provocato dalla distensione rapida che subiscono la cistifellea o le vie biliari a monte dell'ostacolo, altrettanto improvviso, creato dal calcolo immigrato. Tale interpretazione troverebbe la sua dimostrazione nel fatto, facilmente controllabile, che il lavaggio, sotto forte pressione, della

cistifellea o delle vie biliari, come a volte si pratica nel trattamento post-operatorio di ammalati operati di cistostomia o di drenaggio del coledoco, provoca un dolore acuto, molto simile a quello della colica biliare. Pure a sostegno dell'ipotesi dell'iperdistensione delle vie biliari, come possibile causa del dolore colico, parlerebbero tre casi di occlusione neoplastica del coledoco, riferiti dal Bertelsmann, decorsi con crisi dolorose ripetute, a carattere colico, nei quali mancava qualsiasi alterazione infiammatoria a carico delle vie biliari.

Accanto a questi fatti, ve ne sono molti altri che inducono a dare alla patogenesi della colica biliare una ben altra interpretazione. Per chi abbia praticato od assistito ad un certo numero di interventi operativi per calcolosi epatica, non può essere mancata l'occasione di constatare, in ammalati che si erano indotti a farsi operare per il ripetersi di crisi dolorose violentissime o per il persistere di dolori continui, delle colecistiti senza calcoli, oppure delle semplici aderenze pericolecistiche. D'altra parte può avvenire di constatare, al tavolo operatorio, l'esistenza di idropi voluminosi della cistifellea, per incuneamento di un calcolo nel cistico, in individui nella cui storia clinica il sintomo *dolore* non si era mai manifestato od in grado assai lieve. Per tutte queste constatazioni, specialmente da parte degli anatomopatologi e dei chirurgi, (Kehr, Riedel, Körte, Tripier Quénu, Chauffard ecc.) si tende oggi a considerare la colica epatica come l'espressione clinica di alterazioni infiammatorie della cistifellea e del rivestimento peritoneale pericistico e subepatico, almeno nella grande maggioranza dei casi.

Secondo Aschoff, la distensione rapida e lo stiramento prodotti sul peritoneo dai processi d'infiltrazione infiammatoria, sono più che sufficienti a spiegare gli accessi dolorosi acuti che si manifestano nelle colecistiti, anche in assenza di calcoli nelle vie biliari; il dolore della colica epatica avrebbe cioè la stessa origine delle crisi dolorose dell'attacco appendicolare, ed infatti, l'analogia esistente fra i fenomeni clinici che si osservano in queste due affezioni (dolori, vomito, febbre, modificazioni del polso, timpanismo, reazione di difesa delle pareti ecc.) è abbastanza manifesta per indurre ad ammettere un'analogia anche nel loro determinismo. A suffragare l'interpretazione della genesi infiammatoria del dolore ricorderò ancora, che ricerche ematologiche recenti (Parmantier, Lutier e Salignat, Chauffard) hanno pure dimostrato, durante la crisi dolorosa, l'esistenza di una leucocitosi variabile da 12000 a 15000, col 70% di polinucleati. Quanto ho detto circa la patogenesi del dolore nell'accesso colico, serve anche pei dolori sordi, continui e gravativi, i quali in certi casi possono invero riconoscere, come causa, la pressione e contusione esercitata sulle vie biliari dai calcoli contenuti nella cavità cistica od incuneati

nel cistico ed uno stato di temporanea distensione della cistifellea, specialmente nel periodo che precede la digestione intestinale; di regola però debbono attribuirsi alle alterazioni infiammatorie della parete cistica od agli stiramenti cui può andare soggetta la cistifellea da parte di aderenze pericolecistiche.

Dal carattere dei fenomeni dolorosi, soltanto raramente è possibile stabilire quale sia la causa della loro produzione, ciò che sarebbe molto importante dal punto di vista diagnostico; così pure, non sempre esiste un rapporto diretto fra intensità del dolore e gravità delle lesioni anatomo-patologiche delle vie biliari. Esistono, ad esempio, delle forme di colecistite gangrenosa, che decorrono con dolori lievissimi, specialmente nei vecchi, mentre si conoscono delle semplici forme di colecistite calcolosa, con scarsissime alterazioni, che causano dolori atrocissimi; come regola generale però, il dolore acuto e violento, ad insorgenza rapida e persistente, è l'espressione di una forma acuta grave, nel mentre il dolore sordo, gravativo, continuo, ad esacerbazioni intermittenti e periodiche, è caratteristico delle colecistiti croniche; la colica epatica può far pensare, tanto a contrazioni espulsive della cistifellea ripiena di calcoli, come ad una *poussée* di un processo infiammatorio cronico in una cistifellea disabitata.

L'*ittero* è una manifestazione generalmente rara; quando esiste deve considerarsi come l'indice di una ostruzione concomitante del coledoco, o dei dotti epatici, o di una angiocolite o coledocite, dovute ad una propagazione per continuità del processo infiammatorio della cistifellea; eccezionalmente la causa può essere riferita alla compressione del coledoco esercitata da un calcolo incuneato nel cistico a decorso parallelo (1). Per il Kehr, la diffusione del processo infiammatorio per continuità non è ammissibile che in un numero assai ristretto di casi, in quanto, nelle colecistectomie da lui eseguite, ebbe quasi sempre a constatare una linea ben netta di demarcazione fra la mucosa ulcerata e fortemente arrossata della cistifellea e quella del dotto cistico, pallida e di aspetto normale. Per questa constatazione, ch'io modestamente, davanti alla grande autorità del Kehr, posso dire di non aver potuto controllare con tanta frequenza in trenta casi di osservazione personale, l'autore ritiene, che l'ittero, nella colecistite calcolosa, debba attribuirsi ad una partecipazione al processo infiammatorio delle ghiandole linfatiche o del peritoneo del legamento epato-duodenale, con conseguente compressione del coledoco, o ad una linfoadenite pancreatica; l'infezione, per propagazione diretta dalla cistifellea, lungo le vie linfatiche, determinerebbe

(1) Ved. pag. 164.

una infiammazione con tumefazione della testa del pancreas, più che sufficiente ad ostacolare il libero deflusso della bile dal coledoco. Il Riedel non partecipa affatto all'opinione del Kehr, ma considera come possibile causa dell'ittero, oltre all'angiocolite concomitante, una compartecipazione del tessuto epatico circostante alla cistifellea infiammata, ciò che si verifica realmente con molta frequenza; sarebbe cioè un ittero da epato-angiocolite localizzata. Quale di tutte queste ipotesi debba preferirsi è difficile dire, poichè tutte prendono in considerazione eventualità possibili a verificarsi; la più ovvia e quindi, con ogni probabilità, anche la più attendibile, mi sembra quella che mette in rapporto l'ittero con una *poussée* di angiocolite, quando, naturalmente, alla litiasi della cistifellea non si associ quella del coledoco. Non comprendo come il Kehr debba essere così restio ad ammetterla, quando, sia per la continuità anatomica, sia per la direzione della corrente della bile, esistono tutte le condizioni favorevoli al propagarsi di una infezione della cistifellea al coledoco.

Fra *i sintomi funzionali* assumono una notevole importanza, specialmente dal punto di vista diagnostico, i disturbi a carico della *digestione gastro-intestinale*, in quanto, come ho già detto, sono spesso gli unici sintomi che attirano l'attenzione dell'ammalato e quindi anche del medico. Da parte dello stomaco si hanno disturbi della motilità e dell'attività secretoria, consistenti in inappetenza continua e ribelle, digestioni difficili e penose, con senso di grave distensione gastrica, gastralgie, senso frequente di nausea accompagnato da salivazione abbondante, vomito spesso ripetuto, sia delle sostanze alimentari ingerite, o più frequentemente, di mucosità commiste a quantità più o meno considerevoli di bile. Il vomito, nei litiasici, è in generale indipendente dai pasti ed interviene in un periodo già molto avanzato della digestione intestinale; ciò nonostante alcune volte può verificarsi a breve distanza dall'assunzione degli alimenti, specialmente quando il passaggio del chimo nel duodeno è impedito od ostacolato da una stenosi pilorica, a sua volta determinata da uno stiramento prodotto da aderenze pericolecistiche, da processi di peripilorite o periduodenite, complicate più o meno a fistole cisto-gastriche o cisto-duodenali.

Come il vomito anche le gastralgie sono generalmente indipendenti dal pasto e dal genere degli alimenti ingeriti, anzi, spesso si manifestano a stomaco vuoto, nelle ultime ore della notte; ciò ha importanza dal punto di vista della diagnosi differenziale coll'ulcera gastrica o duodenale, per quanto in alcuni casi, che gli interventi chirurgici tendono a dimostrare non tanto rari, la coesistenza delle due affezioni determina una tale sovrapposizione dei rispettivi sintomi, che la loro interpretazione diagnostica riesce assolutamente

impossibile. Anche al tavolo operativo è spesso assai difficile stabilire quale delle due affezioni abbia avuto la precedenza, se cioè il groviglio di aderenze che lega la cistifellea alla regione piloricoduodenale abbia avuto origine dall'ulcera, piuttosto che dalla parete cistica infiammata.

I disturbi del *chimismo gastrico* non sono rari ed il suo esame può dare risultati diversi secondo lo stadio di evoluzione della malattia; nelle forme iniziali, secondo A. Ohly e Kehr, esisterebbe una iperacidità, e negli stati più avanzati, specialmente nelle colecistiti croniche cicatrizzanti e nelle forme di idrope, una ipoacidità od una anacloridria completa (Hohlweg, Puglisi Allegra, Maragliano) e ciò nel 70% circa dei casi esaminati. Il Rhode (Munch. Med. Woch. n. 6, 1920), in una recentissima pubblicazione, riferisce di aver trovato sopra 43 casi studiati, 12 volte reperto normale, ipocloridria in 12 casi e anacloridria in 19; secondo l'autore, la produzione dell'acido cloridrico diminuisce specialmente nei casi in cui esiste una obliterazione del dotto cistico, per cui la cistifellea viene ad essere completamente esclusa dalla circolazione biliare, e negli individui operati di colecistectomia, nei quali l'ipocloridria si può mantenere per anni dopo l'operazione (Hohlweg, Schmidt, W. Boss) (1).

Da parte dell'intestino, il disturbo più frequente è la stitichezza, talvolta così ostinata da obbligare gli ammalati all'uso continuato di purganti; più raramente si possono avere delle diarree profuse, che si alternano colla costipazione. Tutti questi disturbi, sia a carico dello stomaco, che dell'intestino, sono con tutta probabilità da riferirsi ad atonia od alla presenza di aderenze, che spesso legano lo stomaco, il duodeno, il colon e più raramente il tenue alla cistifellea od alle vie biliari, determinandone stiramenti ed inginocchiamenti, che a volte, come ho già accennato, possono portare a stenosi di alto grado. Quasi costantemente, queste alterazioni della funzionalità gastro-enterica scompaiono rapidamente in seguito ad una operazione radicale; col loro persistere possono essere causa di un grave dima-

(1) Secondo il Rodhe, data l'intima relazione e coordinazione esistenti nelle secrezioni dei succhi digestivi, la diminuzione dell'acido cloridrico deve essere attribuita all'alterata funzione delle vie biliari, indotta dalle alterazioni anatomiche subìte dalla cistifellea, o dalla sua asportazione. Negli intervalli fra una digestione e la successiva, secondo i risultati delle ricerche più recenti, solo una piccola quantità di bile defluisce nell'intestino, nel mentre una certa quantità si accumula nella cistifellea; se questa manca perchè è stata asportata o perchè esclusa dalla circolazione biliare per l'occlusione del dotto cistico, quella quantità di bile di riserva che dovrebbe raccogliersi nella vescichetta, continua a versarsi nel duodeno anche durante lo stato di vacuità e di riposo dell'intestino. Ora è noto dall'esperienze di Pawlow e Bickel che la bile, a contatto colla mucosa duodenale produce, per via riflessa, una ipofunzione delle ghiandole gastriche. Pei casi nei quali la cistifellea è conservata ed il cistico è permeabile, è lecito pensare, che per le alterazioni delle sue pareti (ulcerazioni, processi di sclerosi, che giungono fino all'abolizione completa della sua cavità) essa non può più contenere tutta la bile che dovrebbe raccogliere, per cui una parte di essa si verserebbe continuamente nell'intestino, esercitando di conseguenza una azione inibitrice sull'attività secretoria dello stomaco.

gramento e di un decadimento progressivo ed inquietante dell'organismo, per cui devono essere prese in seria considerazione come una indicazione all'intervento chirurgico, anche se presumibilmente non esistono alterazioni gravi a carico delle vie biliari, poichè colla cura medica non sono che assai difficilmente dominabili.

Una complicazione importante della litiasi della cistifellea è data dalle emorragie gastriche ed intestinali, talvolta gravi, dovute quasi sempre alla propagazione allo stomaco, al colon ed al duodeno di processi ulcerativi ed infiammatorî della cistifellea, ed in casi fortunatamente rari, a trombosi della porta, a rottura di aneurismi dell'arteria epatica o della cistica nelle vie biliari, o ad ulcerazioni della parete di questi vasi, prodotte dal propagarsi del processo infiammatorio delle vie biliari o dalla usura per compressione esercitata da un calcolo. Secondo lo Chauffard, in qualche caso potrebbe anche invocarsi, come causa, una duodenite congestiva od erosiva, determinata, o da una propagazione alla mucosa del duodeno del processo infiammatorio delle vie biliari, o dall'ipercloridria che spesso accompagna la calcolosi negli stadi iniziali.

L'emicrania rappresenta pure una complicazione sintomatica, singolarmente frequente, specialmente nelle forme di colecistite cronica; il Kehr afferma in proposito di essere stato indotto ad intervenire chirurgicamente in alcuni casi, anche passibili di una cura medica, appunto dal persistere di cefalee continue e violente, che cessarono completamente in seguito all'operazione.

La *febbre*, come l'ittero, rappresenta un sintomo relativamente poco frequente; essa si manifesta, nella colecistite acuta, con brusche elevazioni termiche, che possono raggiungere i 40°, solitamente preceduta da brividi ed accompagnata da vomito, dolori intensi, distensione addominale e cioè con un quadro sintomatico molto affine a quello dell'appendicite. — Nelle forme croniche, la febbre manca quasi sempre; quando esiste deve interpretarsi come indice di una *poussée* infiammatoria acuta o di un'angiocolite che si è complicata alla colecistite; quest'ultima eventualità si verifica specialmente nei casi nei quali si sono formati dei tragitti fistolosi, che mettono in comunicazione la cistifellea coll'intestino e specialmente col colon.

In altri casi di colecistite cronica si possono avere, ad intervalli di durata variabile, spesso periodici, delle lievissime elevazioni termiche improvvise e di breve durata, precedute da brividi, senza dolori e senza ittero, che da alcuni autori vengono considerate come equivalenti di coliche epatiche. — Anche nelle forme suppurate, come ad esempio nell'empiema della cistifellea, la febbre può completamente mancare; il Kehr, su 39 casi operati, la trovò soltanto in 12 e cioè nel 30 %. Il valore diagnostico del sintomo *febbre* non è

quindi assoluto, inquantochè, in base alla sua presenza od assenza, non si può mai stabilire nè escludere con sicurezza l'esistenza di un processo infiammatorio in atto della cistifellea e tanto meno la sua intensità. Basta ricordare, a questo proposito, che sono stati osservati, specialmente nei vecchi, dei casi di colecistite acutissima, gangrenosa, con perforazioni multiple, decorsi in completa apiressia. — Ad ogni modo però, dal punto di vista patogenetico, la febbre deve sempre considerarsi come l'indice di una infezione; la così detta febbre riflessa determinata dalla irritazione meccanica della mucosa biliare, prodotta dai calcoli, non è attualmente più sostenibile.

Fra i *sintomi obbiettivi* più importanti che si possono rilevare all'esame di un ammalato di litiasi vescicolare, e che perciò hanno capitale importanza per la diagnosi, abbiamo ancora da considerare la *tumefazione della cistifellea; il dolore che si risveglia colla pressione sulla regione cistica e l'aumento di volume del fegato.*

La cistifellea, fintantochè il deflusso della bile attraverso il cistico non incontra ostacoli ed il processo infiammatorio non vi ha prodotto, per un discreto ispessimento delle sue pareti o per l'accumulo di essudati nella sua cavità, un certo grado di distensione, non è percepibile alla palpazione anche se contiene dei calcoli, ad eccezione dei casi in cui essi sono molto numerosi o molto voluminosi. La palpabilità della cistifellea è quindi sempre da considerarsi come l'indice di an aumento notevole del suo contenuto o di una tumefazione, molto accentuata, delle sue pareti. D'altra parte però, il fatto di non palpare la cistifellea non esclude che essa sia aumentata di volume o che non debba essere alterata. Vi sono delle cistifellee molto voluminose che rimangono completamente coperte dal fegato od avviluppate dal tessuto epatico, come si verifica nei casi di sviluppo intraepatico della vescichetta, e ve ne sono altre molto alterate, ma assai ridotte di volume per processi di retrazione cicatriziale. — Per tutte queste ragioni il sintomo "*tumore della cistifellea*„ assume un grande valore per la diagnosi di colecistite quando esiste, ma non è sufficiente per escluderla quando manca. Nella palpazione della cistifellea bisogna poi anche tener conto dello sviluppo delle pareti addominali dell'individuo che si esamina e del loro stato di contrattura, due condizioni, che, come è noto, ostacolano notevolmente, fino a renderla impossibile, la percezione di una tumescenza nella cavità addominale.

Quando l'aumento di volume della cistifellea raggiunge notevoli proporzioni, può essere rilevàbile, anche all'ispezione, sotto forma di un sollevamento della parete addominale in corrispondenza dell'ipocondrio destro, od anche distintamente sotto forma di un tumore mobile coi movimenti respiratori e lateralmente coi mutamenti di

posizione dell'ammalato. Riguardo ai caratteri rilevabili colla palpazione, essi differiscono notevolmente secondo che si tratta di una tumescenza costituita dall'ingrossamento della cistifellea o da processi di pericolecistite. — Una cistifellea ingrossata si rivela, alla palpazione, come un tumore piriforme od ovale, più raramente sferico, che ha sede, esaminando l'ammalato in decubito supino, nell'ipocondrio destro, in una zona corrispondente alla sua sede anatomica; se è voluminosa, come nelle forme di idrope, o se si accompagna ad enteroptosi, si spinge molto verso il basso fino a raggiungere la fossa iliaca destra, nel qual caso, del resto abbastanza frequente, può dar luogo a molte confusioni diagnostiche (coi tumori del cieco, del colon discendente, dell'ultima porzione del mesentere e con affezioni periappendicolari, degli annessi, ecc. ecc.). Essa presenta il suo massimo diametro in senso verticale ed in alto si continua e scompare sotto al fegato, talvolta senza limite ben distinto, più spesso con una porzione più ristretta, che può essere percepibile sotto forma di un peduncolo.

Generalmente alla percussione dà un suono ottuso e la sua ottusità si continua con quella del fegato; questo rilievo clinico, che ha una grande importanza nella diagnosi di sede della tumescenza, purtroppo non è costante, in quanto l'area di ottusità può essere anche separata da una zona di sonorità, dovuta ad una sovrapposizione del colon o di un'ansa intestinale al tumore, oppure, nel caso di cistifellea migrante, molto peduncolata, come si riscontra nelle forme di idrope associate ad epatoptosi, al fatto che il peduncolo, che la riunisce al fegato, è troppo sottile per poter dare un suono ottuso alla percussione.

Come il fegato, la tumescenza cistica segue i movimenti del respiro, abbassadosi durante l'inspirazione; essa è pure mobile lateralmente, sia coi mutamenti di posizione dell'ammalato, che con manovre manuali. In certi casi di idrope a lungo peduncolo, può essere facilmente spostata nell'ipocondrio sinistro e talvolta anche nella fossa iliaca sinistra. La mobilità del tumore manca ed è molto ridotta quando esistono delle aderenze pericolecistiche; è questo un segno diagnostico della più alta importanza per la diagnosi anatomopatologica della forma.

La sua consistenza varia col variare del tipo anatomico di colecistite; talvolta è dura, nelle forme sclero-ipertrofiche, nelle cistifellee contenenti calcoli voluminosi e con pareti addossate intimamente alla loro superficie, o nella forma di idrope calcoloso infiammatorio secondario, quando cioè la parete cistica è molto ispessita ed il liquido è contenuto nella sua cavità sotto forte pressione. Altre volte è elastica, fluttuante, nelle forme idropiche in genere ed in quelle

di colecistite con distensione biliare. Altrettanto variabile è il suo volume, che oscilla generalmente fra quello di un uovo di gallina e di una pera, o di una grossa arancia, potendo però raggiungere, in casi fortunatamente eccezionali di idrope, quello di una testa di adulto; in tal caso può riempire gran parte della cavità addominale ed essere quindi facilmente confusa con altri tumori solidi o cistici dell'addome (cisti ovariche, cisti e tumori del mesentere, cisti dell'uraco, ecc.).

Allorchè il tumore dato dalla cistifellea raggiunge un certo volume, può arrivare anche a contatto della parete lombare e dare, alla palpazione, una sensazione di ballottamento lombo-addominale, molto simile a quello fornito dai tumori renali.

Riassumendo, i caratteri specifici rilevabili colla palpazione, che permettono la diagnosi di "*tumore*„ della cistifellea, sono essenzialmente la sua forma, la sua mobilità colle escursioni respiratorie ed in senso trasversale, e la sua continuità col fegato.

Invece di un tumore nettamente delimitabile e mobile, come quello descritto, la palpazione può far rilevare una tumescenza con sede al disotto del fegato, nell'ipocondrio destro, o spostata verso la regione epigastrica ed ombelicale od anche nella fossa iliaca destra, a limiti indistinti, a superficie molto irregolare, poco mobile coi movimenti del respiro e specialmente dotata di scarsa mobilità laterale, nella quale la connessione col fegato è spesso difficilmente rilevabile; in questi casi, quando la diagnosi di sede è possibile in base all'anamnesi o ad altri segni fisici, bisogna sempre pensare a processi molto sviluppati di pericolecistite, con aderenze con altri organi ed eventualmente complicata ad ascessi pericolecistici; altre volte invece, pur esistendo dei fatti di pericolecistite molto sviluppati, la tumescenza che si palpa nell'addome presenta tutti i caratteri di forma e di mobilità descritti per la cistifellea ingrossata, per cui riesce spesso una sorpresa il trovare, al tavolo operatorio, una massa voluminosa costituita in massima parte da spesse membrane, che stabiliscono aderenze col colon e col mesocolon, e da ammassi di epiploon, che avviluppano completamente una piccola cistifellea retratta, contenente qualche calcolo, che a volte riesce assai difficile riconoscere e dissecare.

La tumescenza costituita dalla cistifellea ingrossata, data la sua origine infiammatoria, va soggetta a notevoli variazioni di volume; il fatto è di comune osservazione e non credo quindi il caso di insistervi. Un fenomeno invece abbastanza curioso e non tanto frequente, è la rapida scomparsa che la tumefazione cistica può subire in poche ore, talvolta così improvvisa, da verificarsi durante la sua palpazione; il tumore, per così dire, improvvisamente sfugge dalle

mani. Si tratta per lo più di cistifellee infiammate ed in stato di distensione biliare, che subiscono una rapida detensione per il disincuneamento spontaneo, o determinato dalla palpazione, di un calcolo incuneato nel collo. — Nel capitolo relativo alla classificazione dei calcoli, ho già riferito un caso di mia osservazione in cui il fenomeno potè essere chiaramente constatato al tavolo operatorio (1).

La cistifellea ingrossata può talvolta venire confusa, alla palpazione, con un lobo migrante o congenito del fegato, colla porzione mobile che sta sotto al solco di costrizione nel così detto fegato a solchi e colla appendice linguiforme del Riedel. La diagnosi differenziale si basa sulla percezione esatta della forma della tumescenza, che nella cistifellea è allungata, ovoide, a grossa estremità tondeggiante inferiore, mentre nei casi ricordati non è difficile riconoscere un bordo più o meno tagliente. — Spesso la linguetta di Riedel può essere rilevata, colla palpazione, assieme alla tumescenza formata dalla cistifellea, rispetto alla quale è generalmente spostata un po' più verso l'esterno. — Da alcuni autori, a questa ipertrofia localizzata del fegato venne riconosciuto un grande valore diagnostico, quasi specifico nella litiasi, e specialmente nelle forme croniche datanti da lungo tempo. Ora, benchè l'appendice linguiforme di Riedel si riscontri, più o meno sviluppata, in un discreto numero di ammalati di calcolosi, non solo è ben lungi dall'essere costante, ma non è nemmeno specifica, in quanto si trova anche nei casi di angiocolite e di carcinoma delle vie biliari; d'altra parte all'esame clinico non è molto facile il distinguerla da un lobo migrante o da un lobo da costrizione od anche da un fegato ptosico.

Un altro segno, che può venir rilevato alla palpazione della cistifellea e che quando esiste presenta un grande valore diagnostico, è quello della *crepitazione calcolosa,* che consiste in una speciale sensazione tattile, la quale può anche essere percepita come un rumore, prodotta dall'urto reciproco dei calcoli contenuti nella sua cavità. L. Petit l'ha giustamente paragonata alla sensazione ed al rumore, che produce la palpazione, a scosse, di un sacco di nocciuole. In alcuni casi, in cui il fenomeno è poco accentuato, il rumore può essere percepita all'ascoltazione stetoscopica. Disgraziatamente questo sintomo, che sarebbe realmente decisivo per la diagnosi, è molto raro, oserei dire eccezionale; Chauffard, Kehr, Riedel, Körte e molti altri clinici che ebbero occasione di visitare un gran numero di litiasici, ricordano ben raramente di averlo riscontrato.

Fra i sintomi obbiettivi, *il dolore localizzato colla pressione* nella sede anatomica della cistifellea, è certamente uno dei più impor-

(1) Ved. a pag. 151 il caso clinico.

tanti, in quanto può essere anche il solo fenomeno obbiettivo rilevabile. Sono molto frequenti i casi di ammalati affetti da colecistite calcolosa cronica, nei quali, in assenza di un ingrossamento del fegato e della cistifellea, rilevabile colla palpazione, e malgrado l'anamnesi ed una sintomatologia soggettiva molto dubbie, la presenza di un dolore fisso alla pressione, costante per sede ed intensità e circoscritto alla zona cistica, può permettere da solo di formulare, con una certa sicurezza, la diagnosi di colecistite. In questi casi esiste pure, quasi costantemente, un altro segno, poco considerato, ma tuttavia non privo d'importanza, come io stesso ho potuto in più casi constatare, consistente in un lieve ma sensibile stato di contrattura del terzo superiore del muscolo retto anteriore destro, che facilmente si apprezza con una palpazione di confronto col muscolo omonimo di sinistra.

L'intensità del dolore che si risveglia alla palpazione è molto variabile; dal dolore atroce, insopportabile, che determina uno stato di forte contrattura di tutta la parete addominale, fino alla semplice sensibilità alla pressione, esiste tutta una serie di gradazioni che sarebbe impossibile definire; lo stesso dicasi del suo carattere, ora sordo, contusivo, ora trafittivo ed urente.

Ciò che importa ricordare, è che l'intensità del dolore provocato, come abbiamo visto per quello spontaneo, non è sempre proporzionato alla gravità delle lesioni cistiche; vi sono delle cistifellee sclerosate, retratte, che sono dolentissime alla pressione, mentre ve ne sono altre, in preda a processi infiammatorî acuti gravissimi, che lo sono pochissimo, specialmente nei vecchi e nelle forme accompagnate da uno stato di setticemia grave.

Al fenomeno dolore, tanto più se si pensa alla grande influenza del fattore soggettivo nella sua produzione, non deve quindi mai essere attribuito un valore decisivo nella diagnosi e tanto meno nell'indicazione all'intervento operativo, ma deve essere sempre considerato in associazione cogli altri sintomi; nelle forme acutissime, il polso e lo stato generale dell'ammalato sono quelli che meritano il massimo studio e la massima considerazione.

Oltre al dolore nella regione cistica, la palpazione può far rilevare altri punti dolorosi, alcuni di grandissima importanza diagnostica; disgraziatamente quelli dichiarati come patognomonici dai diversi autori (Chauffard, J. K. Reays, Mauban, ecc.) sono troppi e troppo incostanti per poter essere presi tutti in considerazione. — I più importanti sono quelli che ho già ricordati e cioè il punto epigastrico in vicinanza dell'apofisi ensiforme, all'estremità anteriore dell'XI^a e XII^a costa destra, appena al disotto dell'apice della scapola destra, ed il punto frenico. — Uno dei più importanti e par-

ticolarmente costante nelle forme di colecistite cronica, è senza alcun dubbio la zona dolorosa indicata dal Boas e che io stesso ho potuto constatare con molta frequenza, nel 70 % dei casi da me esaminati; essa corrisponde alla regione posteriore del fegato, compresa fra la X^a^ e XII^a^ vertebra dorsale all'interno e la linea scapolare media, all'incirca, all'esterno. Per la sua ricerca si pone l'ammalato in decubito ventrale, indi, a piccole scosse, ma energiche, eseguite colla punta delle dita, si esplora accuratamente la suddetta regione, facendo una palpazione perfettamente simmetrica anche a sinistra, sempre partendo dalle apofisi spinose delle vertebre e dirigendosi all'esterno; se dopo richerche ripetute si riscontra realmente una sensibilità dolorosa a destra, si avrebbe, secondo Boas, la certezza dell'esistenza di un processo infiammatorio delle vie biliari e del fegato.

L'ingrossamento del fegato raramente accompagna la litiasi della cistifellea, malgrado nei trattati e da molti clinici sia ancora ritenuto come un sintomo quasi costante. Il fatto, che spesso è palpabile il margine inferiore, dipende, in molti casi, e specialmenle nelle donne, più dall'epatoptosi, che da un reale aumento di volume dell'organo. Per questa ragione, per poter realmente diagnosticare un ingrossamento del fegalo, non basta la semplice palpazione, ma è necessaria la percussione che stabilisca esattamente il limite superiore di ottusità. — Non sempre un aumento di volume del fegato, quando esiste, deve considerarsi come effetto della litiasi; specialmente negli individui molto adiposi e che conducono vita sedentaria, i quali, come è noto, vanno con una certa frequenza soggetti alla litiasi, si tratta per lo più di un fegato congesto o di un fegato grasso. — Ciò non toglie che anche nella litiasi limitata alla cistifellea non possano esistere alterazioni tali da parte del fegato, da determinarne un aumento di volume, totale o parziale, talvolta considerevole; mi basti ricordare, come cause, l'angiocolite diffusa che può complicare la colecistite, determinando il quadro anatomo-patologico della cirrosi biliare, la pancreatite con conseguente stasi biliare, i processi infiammatori pericolecistici e gli ascessi del fegato e quella particolare alterazione che abbiamo imparato a conoscere sotto il nome di appendice linguiforme del Riedel. — Perciò un aumento totale o parziale del fegato rappresenta sempre una complicazione grave per sè stessa, più che sufficiente a porre l'indicazione per un intervento chirurgico.

All'esame del sangue si può avere come reperto, nelle forme suppurative e in coincidenza con *poussées* acute, nelle forme croniche, una leucocitosi più o meno accentuata. — Secondo gli studi più recenti sul ricambio della colesterina, sarebbe quasi costante

una *ipercolesterinemia*, tanto che Chauffard la ritiene come reperto di grande valore pratico nella diagnosi differenziale fra colelitiasi ed ulcera pilorica o duodenale.

All'esame delle urine, benchè non debba essere mai trascurato, raramente si riscontra la presenza di elementi patologici; soltanto quando si manifesta l'ittero, l'analisi chimica può svelare la presenza di pigmenti biliari o di urobilina, specialmente in seguito ad accessi colici od anche nel periodo di stato, quando alla litiasi della cistifellea si associano alterazioni di una certa entità a carico del fegato (angiocoliti diffuse, cirrosi biliari, epatiti, ecc.). — Durante la colica biliare o nel periodo immediatamente successivo, si possono trovare tracce di indacano, di glucosio od albumina, più raramente elementi renali.

Diagnosi della calcolosi della cistifellea.

La diagnosi di colecistite calcolosa può, in certi casi, essere delle più facili, quando cioè si presenta col quadro sintomatico caratteristico, sia nella storia clinica, coll'esistenza di coliche epatiche tipiche, complicate ad ittero, e seguite dall'espulsione di calcoli, sia all'esame dell'ammalato, colla constatazione di una tumescenza dolente all'ipocondrio destro, coi caratteri di un ingrossamento della cistifellea. — Purtroppo però, in un gran numero di casi, la sintomatologia vaga o completamente atipica, affine a quella che si può osservare in molte altre affezioni addominali, pone il medico in un serio imbarazzo e nella possibilità di errori diagnostici molto gravi, spesso inevitabili anche collo studio più rigoroso e completo dell'ammalato. In generale si può dire, che i casi atipici sono assai più frequenti di quelli tipici, per cui una diagnosi esatta della malattia, quale deve essere per potere discutere l'indicazione di un atto operativo, offre, molto spesso, serie difficoltà.

Dal punto di vista chirurgico, oltre alla diagnosi generica di "*colecistite*„ è di somma importanza il cercare di riconoscere, in base ai dati desunti dall'esame clinico, la varietà anatomica colla quale si ha a che fare, lo stabilire cioè la diagnosi anatomopatologica della malattia.

Il primo problema diagnostico che si presenta, la cui soluzione viene tanto spesso richiesta con insistenza dall'ammalato, è di definire se si tratta di una colecistite calcolosa o di una colecistite semplice. — Perchè la presenza di calcoli nella cistifellea possa

essere diagnosticata con certezza, sono necessarie le seguenti condizioni:

1.° la presenza di calcoli nelle feci o nelle sostanze espulse col vomito;

2.° la loro percezione diretta colla palpazione della cistifellea, o la constatazione del fenomeno della crepitazione calcolosa;

3.° la loro dimostrazione sulla lastra radiografica.

Si può quindi dire, che senza la loro constatazione obbiettiva, la diagnosi di colecistite calcolosa deve venir formulata con molta prudenza e con molte riserve, specialmente da parte del chirurgo, per non incorrere nell'inconveniente, dal punto di vista professionale poco simpatico, di promettere all'ammalato l'asportazione dei calcoli e di non trovarli al tavolo operatorio. — Ritengo quindi molto prudente ed accettabile il consiglio che il Kehr non si stanca mai di ripetere, di accontentarsi cioè di porre la diagnosi generica di "*colecistite*„ lasciando in sospeso la specificazione di *calcolosa*, tutte le volte che i calcoli non sono direttamente dimostrabili. È bene tener presente, a questo riguardo, che la colica epatica, anche la più tipica, può essere spesso determinata da semplici aderenze pericolecistiche o dal semplice processo infiammatorio in atto nella cistifellea.

Riguardo alla constatazione dei calcoli biliari nelle feci, bisogna essere molto diligenti nel loro esame, per non incorrere nell'errore di scambiare per un calcolo biliare dei pseudo-calcoli intestinali, costituiti da concrezioni friabili, irregolari, del volume variabile da un pisello ad una nocciuola, di colore bianco giallastro, ad angoli smussi, costituiti da un conglomerato di fosfati e carbonati di calce e di magnesia, con residui vegetali e stercobilina. Talvolta la loro forma e costituzione macroscopica può apparire tanto simile a quella di un calcolo biliare, da lasciare incerto sulla diagnosi anche il medico più esperto; in questi casi l'analisi chimica e più precisamente la ricerca della bilirubina e della colesterina, è più che sufficiente a dirimere ogni dubbio. — Sull'importanza che può avere lo studio dei calcoli biliari nei riguardi della diagnosi clinica ed anatomopatologica della malattia, mi riferisco a quanto ho detto trattando della loro classificazione.

Il valore diagnostico dell'*esame radiografico*, prescindendo dalle possibili cause di errore alle quali accennerò più avanti, è assoluto quando è positivo, ma è assolutamente nullo quando è negativo, e purtroppo le radiografie negative, malgrado i molti progressi fatti dalla tecnica radiologica, superano di gran lunga quelle positive.

Le difficoltà che si oppongono alla dimostrazione radiografica dei calcoli biliari, sono molteplici e dovute in parte a cause intrin-

seche, relative cioè alla loro costituzione chimica, ed in parte al mezzo nel quale si trovano ed alla loro situazione rispetto alla superficie del corpo.

I calcoli radiografati fuori dell'organismo danno quasi tutti un'ombra, la cui intensità varia col variare della loro costituzione chimica; in generale si può dire, che il coefficiente di assorbimento di un calcolo pei raggi X è direttamente proporzionale alla quantità di *Ca* ch'esso contiene; la colesterina ed i pigmenti, dato il peso anatomico poco elevato dei loro elementi componenti (C. H. O. Az.) che sono gli stessi che compongono i tessuti molli dell'organismo, hanno un potere di assorbimento molto scarso. Per queste proprietà fisiche intrinseche del calcolo, contro le quali riescono vani anche i più fini accorgimenti tecnici, a parità di volume, la visibilità radiografica è minima per il calcolo di colesterina pura e massima per i calcoli infiammatorî misti e di biliburinato di calcio; il calcolo di combinazione lascia sulla lastra radiografica un'ombra chiara assai caratteristica, di forma anulare, corrispondente al mantello calcareo pigmentario, che circonda un'ombra più oscura, corrispondente al nucleo colesterinico.

Pei calcoli radiografati *in situ*, sia nella cistifellea che nel coledoco, le difficoltà che si oppongono alla loro visibilità aumentano notevolmente per l'intervento di molteplici cause estrinseche alla loro struttura, di carattere anatomico e patologico. — La bile nella quale sono immersi ed il tessuto epatico che quasi sempre li ricopre, posseggono, per i raggi X, un coefficiente di assorbimento uguale e talvolta superiore a quello dei calcoli, e specialmente a quelli di colesterina, per cui proiettano sulla lastra radiografica un'ombra d'intensità eguale, od anche maggiore, di quella lasciata da quest'ultimi. — Lo spessore delle parti molli comprese fra il tubo e la lastra, malgrado la riduzione, che con speciali dispositivi si può ottenere del diametro antero-posteriore della regione dell'ipocondrio, costituisce un'altra causa di assorbimento di una notevole quantità di radiazioni. Altre difficoltà sono legate alle radiazioni secondarie che emanano numerosissime dalle parti molli attraversate dal fascio di raggi, le quali tolgono nettezza di contorno all'immagine radiografica, ed alla situazione dei calcoli alla faccia inferiore del fegato, di cui seguono i movimenti durante le escursioni respiratorie. — Fra le cause patologiche, ricordo l'ispessimento notevole al quale può andar soggetta la parete della cistifellea per fatti infiammatorî, l'aumento di volume del fegato, la linguetta di Riedel e la maggior concentrazione che la bile può subire.

I progressi della tecnica radiologica hanno in parte eliminato queste difficoltà estrinseche colla radiografia rapida in apnea, col

dare all'ammalato una posizione tale da diminuire il più possibile lo strato di parti molli che le radiazioni devono attraversare per raggiungere la cistifellea, e quello interposto fra quest'ultima e la lastra sensibile, colla distensione gassosa dello stomaco (Béclére) e del colon (Case), che proiettano sullo schermo radioscopico un'ombra chiara sulla quale si disegna, in netto contrasto, quella oscura data dal margine inferiore del fegato; rimangono però sempre le difficoltà legate alla costituzione chimica del calcolo, che riducono di molto le speranze di ulteriori progressi.

L'identificazione di un'ombra chiara, visibile in una radiografia dell'ipocondrio destro, con quella proiettata da un calcolo biliare, non è sempre facile, in quanto può essere soggetta a molte cause d'errore; ombre molto simili per forma, intensità e posizione, possono essere dovute a calcoli renali e pancreatici, a nuclei di ossificazione delle cartilagini costali, a scibale nel colon, a ghiandole linfatiche calcificate dell'ilo del fegato o del mesentere, a fleboliti della vena cava inferiore, della vena porta od a placche ateromasiche dell'arteria epatica, ed in fine a placche di calcificazione della parete della cistifellea; quest'ultima eventualità è tutt'altro che rara e io stesso ne ho potuto osservare un caso, da me già descritto nel capitolo relativo alle alterazioni della cistifellea nella litiasi (vedi pag. 181).

Non è mio compito il discutere la diagnosi differenziale di tutte queste ombre; mi basta averle ricordate come possibili cause di errore, che devono sempre essere tenute presenti nell'interpretazione di una lastra radiografica, allo scopo di evitare, nel limite del possibile, spiacevoli sorprese.

Quanto poco ci sia da sperare dall'esame radiologico per la diagnosi di calcolosi biliare, risulta anche evidente, oltre da quanto ho esposto, dall'estrema rarità dei risultati positivi pubblicati nelle statistiche dei più accreditati radiologi europei, la cui frequenza oscillerebbe fra il 4% e il 14% dei casi esaminati; la percentuale relativa a quelli studiati nella sezione radiologica dell'Ospedale Maggiore di Milano è stata calcolata del 10% (Sessa). — Personalmente posso dire, che in 22 casi di mia osservazione, la radiografia svelò la presenza di calcoli soltanto in tre ammalati, e più precisamente in un caso di calcificazione totale della cistifellea, ed in due casi nei quali vennnero trovati, all'operazione, 50 calcoli misti a faccette, del volume variabile da una nocciuola ad un cece. — Soltanto dall'America giungono delle statistiche mirabili (Beck, Case) con cifre variabili dal 40% al 50% di radiogrammi positivi; il Case è giunto ad affermare, che la calcolosi biliare può essere dimostrata nel 50% dei casi circa e che le alterazioni della cistifellea possono essere poste in evidenza nell'85%.

Pur volendo ammettere una grande abilità tecnica da parte dei radiologi americani, dai quali l'esame radiologico del fegato viene praticato sistematicamente, con grande frequenza, pure è opinione generale, che la causa dell'alta percentuale di casi nei quali essi affermano di poter diagnosticare la colelitiasi coi raggi X, sia da attribuirsi ad una maggior ricchezza in calce dei calcoli negli Americani, con tutta probabilità dovuta a speciali caratteri biologici di razza ed a diverse condizioni di vita e di nutrizione.

Malgrado i risultati così poco soddisfaeenti, non credo si debba condividere l'opinione del Kehr dell'assoluta inutilità dell'esame radiologico riguardo alla dimostrazione dei calcoli, anzi ritengo sia doveroso ricorrervi sistematicamente, sia in considerazione della possibilità di avere radiogrammi positivi, che per il considerevole contributo che può portare alla diagnosi differenziale colle affezioni gastriche e duodenali.

Un altro mezzo proposto (Petry, Boldyreff, Grube e Graff) per la diagnosi di calcolosi, è quello della ricerca macroscopica e microscopica di piccoli frammenti di calcoli nella bile, direttamente prelevata dallo stomaco per mezzo della sonda gastrica. — Il metodo si basa sull'osservazione fatta dal Boldyreff, che l'introduzione di una certa quantità di grassi, in uno stomaco a digiuno, determina l'apertura del piloro ed un riflusso più o meno abbondante di bile e di succo pancreatico nella cavità gastrica; per ottenere ciò, all'ammalato, che si sospetta affetto da colelitiasi, si somministrano, a digiuno, 200 grammi di olio d'oliva e si procede allo svuotamento dello stomaco dopo circa tre quarti d'ora dalla somministrazione. — Il prelevamento della bile da esaminare può essere fatto anche colla sonda duodenale di Einhorn, il cui uso però non è ancora entrato nella pratica clinica corrente.

* * *

La sintomatologia della litiasi vescicolare subisce generalmente delle variazioni secondo il grado ed il tipo delle alterazioni anatomiche della cistifellea; queste variazioni non sono però così costanti e tali da costituire sempre un quadro sintomatico speciale e tipico per ogni forma di colecistite, per cui, la così detta " diagnosi anatomo-patologica „ della colecistite calcolosa " a ventre chiuso „ è tutt'altro che facile e molto spesso pecca di precisione.

D'altra parte, ciò che importa al medico e specialmente al chirurgo che deve decidere o meno di un atto operativo, è il poter distinguere le forme acute da quelle croniche e, fra queste, le forme che hanno tendenza alla guarigione spontanea o per lo meno alla

latenza, da quelle che tendono alla recidiva o che presentano il pericolo di complicazioni.

Le *colecistiti acute lievi*, corrispondenti alla *forma sierosa*, decorrono solitamente con una fenomenologia molto mite; l'ittero manca, la febbre è generalmente presente, ma di grado poco elevato; gli accessi dolorosi non sono mai molto violenti, ma piuttosto sostituiti da un dolore continuo, soggetto ad esacerbazioni intermittenti. — La cistifellea è poco ingrossata, tanto che spesso non è nemmeno palpabile e poco dolente; la reazione da parte del peritoneo è molto scarsa e lo stato generale dell'ammalato buono. — Generalmente tale sintomatologia si dilegua in pochi giorni ed è spesso seguita da un lungo periodo di latenza.

I processi infiammatori acuti gravi, rappresentati dalla *colecistite purulenta* e *dalla gangrenosa*, offrono un quadro sintomatico abbastanza tipico e facilmente riconoscibile, caratterizzato da fenomeni molto gravi, a rapido inizio e spesso a rapidissima evoluzione. Dopo un periodo di malessere di breve durata, l'ammalato viene colto, quasi all'improvviso, da dolori violenti all'ipocondrio destro ed all'epigastrio, accompagnati da febbre molto elevata, preceduta da un brivido improvviso ed accompagnata da vomito e molto spesso anche da ittero, più o meno intenso; la cistifellea è generalmente ingrossata ed appare sotto forma di una tumescenza poco ben delimitabile, molto dolente, ma non sempre palpabile per la tensione molto accentuata della parete addominale, fenomeno molto importante per la sua costanza. — L'addome è tumido, dolente, il polso molto frequente, molle, spesso filiforme, lo stato generale dell'ammalato gravemente compromesso; il quadro clinico è simile a quello di un'appendicite acuta, colla quale non di rado può venire confuso. — La diagnosi differenziale si basa, in questi casi, sulla sede del dolore o della tumescenza quando e palpabile, e specialmente sui dati raccolti con una anamnesi molto accurata. — La colecistite calcolosa acutissima raramente insorge come prima manifestazione clinica della colelitiasi, ma di frequente è preceduta da disturbi, più o meno tipici, che rientrano nel quadro sintomatico di una colecistite calcolosa, già da tempo in evoluzione; infatti, anche dal punto di vista anatomo-patologico, la forma ulcero-flemmonosa o gangrenosa raramente si sviluppa *d'emblé* alla prima infezione, ma generalmente evolve sul terreno di una cistifellea già cronicamente infiammata.

Come ho già detto parlando in generale del valore diagnostico della febbre e del dolore, è bene sempre tener presente, che ambedue questi sintomi, benchè in casi eccezionali, possono mancare; la diagnosi è allora affidata all'esame delle condizioni generali del-

l'ammalato e specialmente del polso. — Nelle forme molto gravi, ipersettiche, vi può essere una notevole differenza fra la temperatura esterna ed interna, per cui non bisogna mai trascurare di prendere la temperatura rettale. — La colecistite acuta purulenta evolve molto spesso verso la perforazione, che si può dire la regola nella forma gangrenosa; quando questa complicazione si produce, è quasi costante e caratteristica l'esacerbazione improvvisa del dolore, seguìta dalla sua rapida attenuazione, fino alla cessazione completa, accompagnata da un temporaneo miglioramento soggettivo nelle condizioni generali dell'ammalato. — Questo improvviso mutamento sintomatico è dovuto alla rapida detensione, che subisce la cistifellea per lo svuotamento rapido che avviene del suo contenuto attraverso alla perforazione, con versamento nella cavità peritoneale o, nei casi più fortunati, in una sacca limitata da aderenze preformate. — Per evitare in questi casi il grave errore di una prognosi favorevole, che può indurre il medico ed anche il chirurgo a procrastinare l'intervento operativo, basta l'esame del polso, che non subisce alcuna modificazione, e dell'addome che si mantiene sempre disteso e contratto in reazione di difesa; la contrattura spesso si accentua e le condizioni oggettive dell'ammalato subiscono un rapido peggioramento.

La diagnosi delle diverse forme di *colecistite cronica* che corrispondono al quadro anatomo-patologico dell'idrope infiammatorio della cistifellea, della colecistite ulcerosa recidivante e della colecistite cicatrizzante, è assai più delicata, in quanto i sintomi sono molto variabili, in relazione alla maggiore o minore virulenza dell'infezione, al grado ed al tipo delle alterazioni della cistifellea, alle variazioni del suo volume e della sua forma, ed all'esistenza o meno di tragitti fistolosi, ascessi od aderenze pericolecistiche con altri organi, ect. ect.

La diagnosi più facile, salvo rare eccezioni, delle quali parlerò trattando delle diagnosi differenziali colle affezioni degli altri organi addominali, è quella *di idrope della cistifellea*; essa si fonda sulla constatazione di un " tumore „ voluminoso, ovoidale, nella regione dell'ipocondrio destro, facilmente delimitabile, molto mobile colle manovre manuali e colle escursioni respiratorie, poco o nulla dolente, che si continua in alto col fegato, talvolta con un segmento più ristretto, percepibile alla palpazione. — Colla percussione la sua ottusità si continua coll' area di ottusità epatica, ad eccezione dei casi, che si verificano nelle cistifellee idropiche molto peduncolate, nei quali, fra il fondo del tumore cistico ed il margine inferiore del fegato, si interpone un'ansa intestinale. Ripeto ancora, che la sua sede può essere molto variabile, potendo la

cistifellea raggiungere la fossa iliaca destra ed anche la regione ipogastrica.

Assai più difficili a riconoscere sono quelle forme di colecistite cronica, che rappresentano circa il 50 %, nelle quali mancano l'ittero, la febbre, l'ingrossamento del fegato e quello della cistifellea; la diagnosi è allora affidata al sintomo dolore ed ai dati anamnestici. — Se si pensa alla estrema variabilità della sintomatologia soggettiva della colecistite cronica ed alla molteplicità degli stati dolorosi addominali che possono presentare una fisionomia clinica ad essa molto affine, se non identica, è facile comprendere come frequenti possano essere gli errori di diagnosi, e come un ammalato possa sentirsi diagnosticare, colla massima indifferenza, una colecistite cronica od una pericolecistite, come una neurosi gastrica, un'appendicite cronica, un'ulcera pilorica o del duodeno, una colite, un rene mobile, un'ernia della linea alba. — In questi casi, per evitare errori, nel limite naturalmente del possibile, è necessario un esame molto accurato dell'ammalato, specialmente nei riguardi dell'anamnesi, completato da tutte le indagini complementari relative all'esame del chimismo e della motilità gastrica, all'esame del sangue, all'esame della bile, delle urine e delle feci.

Riguardo all'anamnesi è necessaria un'accurata inchiesta sulle malattie famigliari, specialmente relative a quelle del ricambio (artritismo, gotta, polisarcia, calcolosi in generale) e sulle malattie pregresse, quali il tifo, l'angina, le malattie infettive in generale e le affezioni gastro-enteriche, che tanta parte hanno nell'eziogenesi della colecistite. — Di particolare importanza è l'insistere, presso l'ammalato, sulle prime manifestazioni cliniche della malattia, se si sono presentate cioè sotto forma di crisi dolorose o di disturbi gastrici; nel primo caso interessa specialmente di conoscere la sede del dolore, le sue irradiazioni, le possibili cause alle quali poteva, secondo l'ammalato, esserne riferita l'insorgenza, la presenza o meno di sintomi concomitanti, come l'ittero, la febbre, i brividi, il vomito, l'eventuale eliminazione di calcoli, ect. ect. — Nei casi di sindrome gastrica, l'inchiesta deve essere ancora più rigorosa e minuta; il carattere del dolore, la sua apparizione in relazione coll'ora dei pasti, la sua durata e le modalità colle quali si attenua e scompare, le sue oscillazioni di intensità in rapporto all'ingestione dei cibi, o col digiuno, o colla qualità degli alimenti e dei liquidi ingeriti, la fissità o variabilità della sua sede, devono essere indagate e vagliate colla massima cura.

L'indagine anamnestica deve ancòra insistere sul comportamento delle funzioni intestinali (stitichezza, diarrea, meteorismo, emorragie, caratteri delle feci evacuate), sulle variazioni di peso

subite dall'ammalato, sull'esistenza di disturbi nervosi (emicrania, disturbi nevrastenici, modificazioni di carattere, ecc.).

Nell'esame obbiettivo, quando mancano tutti i sintomi fisici caratteristici, l'attenzione del medico dovrà essere tutta rivolta alla ricerca ed allo studio del fenomeno "*dolore*"; la presenza di un dolore sordo e gravativo, costante, alla regione epatica, con eventuale irradiazione, continua od intermittente, alla spalla, alla regione scapolare, e di una sensibilità dolorosa alla pressione, con sede fissa e costante, alla regione cistica, con lieve reazione di difesa del muscolo retto anteriore corrispondente, rappresenta il sintomo fondamentale che, come ho detto, può da solo permettere la diagnosi di colecistite, se non di certezza, per lo meno di grande probabilità; la ricerca dei caratteristici punti di irradiazione dolorosa, se positiva, può essere di molto aiuto nel convalidare la diagnosi. — L'ascoltazione locale è pure un metodo d'esame che non bisognerebbe mai trascurare, in quanto può, in alcuni casi, fare avvertire il caratteristico rumore di collisione calcolosa o dei rumori di sfregamento peritoneale; bisogna però tenere presente che, sia l'uno che l'altro sintomo, sono eccezionali, specialmente nelle forme di colecistite cronica atrofizzante, quando cioè la cistifellea non è palpabile.

La radioscopia dello stomaco e del colon può, in questi casi costituire un sussidio diagnostico di grande valore, che non deve mai essere trascurato, in quanto la dimostrazione di deviazioni del piloro o del duodèno o del colon verso la regione epato-cistica, permette di diagnosticare o almeno di supporre la presenza di aderenze pericolecistiche o nella regione subepatica.

* * *

Le affezioni addominali, colle quali la calcolosi della cistifellea può venir confusa, sono molto numerose; basta pensare che la maggior parte delle affezioni dello stomaco, del duodeno, del pancreas, del fegato, del colon trasverso e del mesocolon, dell'epiploon, del tenue, del rene destro, dell'appendice e talvolta anche degli annessi, possono essere tante cause di errore, e ciò prescindendo da tutte le possibili complicazioni, per comprendere quanto complesso sia lo studio della diagnosi differenziale della colelitiasi.

Non è quindi possibile ch'io m'intrattenga ad esporre ed a discutere i caratteri differenziali che possono servire a distinguere una forma di colecistite da tutte le possibili affezioni colle quali può venire confusa; ognuna di esse possiede dei sintomi caratteristici, che un medico deve conoscere e saper vagliare tutte le volte che si accinge ad esaminare un ammalato per una affezione addo-

minale. — Mi limiterò quindi a ricordare soltanto le principali e più frequenti sorgenti di errore, alle quali bisogna sempre pensare prima di formulare la diagnosi di colecistite.

Fra le affezioni della cistifellea, la *pericolecistite adesiva* di origine esogena (gastroduodenale, colica, appendicolare) ed il *carcinoma*, sono quelle che maggiormente possono generare confusioni. Riguardo alla prima forma, mi sono già più volte espresso nella trattazione della diagnosi specifica di colecistite cronica; torno qui a ripetere che, salvo casi eccezionali, bene illuminati dall'anamnesi e dai risultati di un esame completo della funzionalità motoria e del chimismo dello stomaco, che parlano nettamente per una forma ulcerativa pilorica o duodenale, la diagnosi differenziale è assolutamente impossibile. Altrettanto difficile è quella di *carcinoma*, in quanto non presenta alcun sintomo caratteristico, sia che si sviluppi come malattia a sè o come una complicazione della calcolosi. — Quando la diagnosi, o meglio, soltanto il dubbio diagnostico è possibile, in base alla constatazione di una tumescenza dura, bernoccoluta della cistifellea, costantemente dolente alla pressione, poco o nulla soggetta a variazioni di volume, ed al dimagramento rapido e progressivo dell'ammalato, accompagnato da ittero e talvolta da ascite, il carcinoma è talmente esteso da essere inoperabile. — Spesso la sua diagnosi differenziale con un processo infiammatorio cronico, quando il cancro è appena all'inizio del suo sviluppo od ancora localizzato alla cistifellea, incontra serie difficoltà anche al tavolo operatorio; sono noti molti casi, seguiti da una buona guarigione clinica, nei quali il chirurgo, convinto di aver a che fare con un carcinoma diffuso della cistifellea, limitò il suo intervento ad una semplice laparotomia esplorativa, ed altri invece, nei quali l'esame istologico rivelò l'esistenza di un carcinoma, già in avanzata evoluzione, in cistifellee che presentavano i soliti caratteri macroscopici di una colecistite cronica.

La tumescenza data da una colecistite calcolosa, può facilmente venir confusa con ingrossamenti o tumefazioni parziali del fegato, dovuti ad affezioni di natura parassitaria, infiammatoria o neoplastica. La *cisti da echinococco* è quella che più facilmente può essere causa di errori, specialmente quando ha sede nelle vicinanze della regione cistica ed è peduncolata e quindi dotata di una certa mobilità; la diagnosi in questo caso, fortunatamente raro, può senz'altro ritenersi come impossibile. Il Tuffier ricorda un caso da lui operato, nel quale la diagnosi macroscopica gli riuscì assai difficile anche al tavolo d'operazione. Solitamente la cisti idatidea possiede una larga base d'impianto sul fegato ed è quindi molto fissa; presenta inoltre una superficie molto più regolare, e qualche volta il noto

fenomeno del fremito idatideo; nei casi in cui anche l'interpretazione anamnestica riesce molto incerta, l'esame del sangue, relativo alla presenza o meno di polinucleati eosinofili, la reazione di Bordet-Gengou e l'intradermoreazione possono illuminare il diagnostico.

Fra le forme infiammatorie, l'*ascesso epatico*, la *sifilide* e la *tubercolosi* possono porre il medico in un grave imbarazzo. Vi sono infatti degli *ascessi epatici* molto circoscritti, con sede sul margine inferiore del fegato, in vicinanza della zona cistica, ad evoluzione molto lenta, subdola, poco dolenti, che alla palpazione presentano una consistenza dura, dovuta al notevole spessore delle loro pareti, i quali facilmente possono essere scambiati con una tumefazione della cistifellea.

La diagnosi differenziale è ancora più difficile nei casi in cui si tratta di un processo infiammatorio che si è attenuato lentamente, dopo una insorgenza acuta improvvisa, accompagnato da dolori violenti e da ittero, e che è soggetto, ad intermittenze, a *poussées* infiammatorie. — Ricordo in proposito un caso di mia osservazione, nel quale l'ascesso, formato da una cavità limitata da una robusta e spessa capsula fibrosa, con resti di tessuto epatico, costituiva una tumescenza della forma e del volume di un uovo di tacchina, separato dal resto del fegato da un profondo solco trasversale e dotato di una discreta mobilità laterale e verticale nelle escursioni respiratorie; i caratteri della tumescenza descritta erano talmente simili a quelli di una cistifellea ingrossata e la storia clinica dell'ammalato così caratteristica (accessi dolorosi ripetuti, coi caratteri tipici di una colica biliare, disturbi gastrici ed intestinali, dolore gravativo, continuo, all'ipocondrio con irradiazioni alla spalla ed alla regione scapolare), che la diagnosi di colecistite cronica venne formulata senza alcuna ombra di dubbio; credo che un caso più tipico, dal punto di vista sintomatico, sia assai difficile a vedersi!

La diagnosi differenziale colla *tubercolosi e la sifilide del fegato* è pure molto difficile e spesso impossibile. — I *tubercoli solitarî* od i tubercoli conglomerati possono raggiungere il volume di un uovo di gallina od anche più, e formare dei tumori cicoscritti, che possono facilmente simulare una cistifellea ingrossata. Lo stesso dicasi delle *gomme sifilitiche*, le quali, specialmente se si sviluppano in vicinanza del margine epatico, possono costituire delle tumescenze abbastanza voluminose e peduncolate; se a ciò si aggiunge, che talvolta la sifilide epatica può dar luogo a dolori così intensi nella regione epatica, da simulare delle coliche biliari, ed accompagnarsi a lieve ittero, con dimagramento e disturbi gastrici, è facile comprendere come errori di diagnosi colla colelitiasi possano essere stati commessi con una certa frequenza. — Per la *tubercolosi*, ca-

ratteri differenziali che possano dare un sicuro affidamento non ne esistono; di un certo valore, in quanto ne possono far nascere il sospetto diagnostico, sono la presenza di lesioni tubercolari in altri organi o tessuti, i dati anamnestici positivi, relativi all'ereditarietà, i caratteri della tumescenza che è sessile, non spostabile nel senso trasversale, in quanto fa corpo col fegato, l'irregolarità della sua superficie e la sua relativa indolenza, la cutireazione positiva, ecc., ecc. — Riguardo alla *sifilide*, la reazione di Wassermann positiva, la presenza di altre lesioni sifilitiche, la forma lobata del fegato, quando è riconoscibile, la poca variabilità di volume delle nodosità o protuberanze costituite dalle gomme, l'eventuale presenza di un tumore di milza, sono tutti dei dati che possono servire di buona guida alla diagnosi.

La diagnosi differenziale fra colecistite ed *ulcera gastrica*, o colecistite ed *ulcera duodenale*, è quella che con maggior frequenza occorre nella pratica clinica e sulla quale molto spesso, malgrado l'esame il più diligente dell'ammalato, è difficile giungere ad una precisa conclusione. — La diagnosi viene non di rado fatta al tavolo d'operazione, ad eccezione di quei casi nei quali, fra regione pilorico-duodenale, cistifellea e regione subepatica, anche ad addome aperto, esiste un tale groviglio di aderenze, da riuscire impossibile il poter stabilire l'origine del processo infiammatorio che le ha prodotte (1). — È noto infatti, come allo stesso modo che un processo infiammatorio della cistifellea può propagarsi al piloro ed al duodeno, determinandovi ulcerazioni o fatti di peripilorite e periduodenite, un'ulcera pilorica o duodenale, specialmente se accompa-

---

(1) Nel corso di stampa di questo mio studio, mi è occorso di operare una giovane donna (V. Virginia, d'anni 34, di Ceriano Laghetto, operata il 25 Novembre 1920) che presentava la sintomatologia classica di una colecistite cronica recidivante, nella quale trovai, come reperto operatorio, la cistifellea, la *pars pilorica* dello stomaco, la I^a e II^a porzione del duodeno, colon trasverso ed il grande omento conglobati in un groviglio inestricabile di aderenze, di recente formazione, diffuse a tutta la regione subepatica. La parete anteriore dello stomaco, in vicinanza della piccola curvatura, aderiva intimamente al peritoneo parietale, fin quasi all'altezza del cardias, per mezzo di aderenze, facilmente sanguinanti, col carattere di un tessuto di granulazione. Nel liberare le aderenze descritte, si aperse una cavità ascessuale del volume di una noce, contenente pus denso, cremoso, compresa fra il fondo della cistifellea e la parete anteriore dell'antro pilorico. La vescichetta biliare, senza calcoli, contenente discreta quantità di bile fluida, leggermente torbida, si presentava, almeno a giudicare dalle parvenze macroscopiche, assai poco alterata ed all'esame dello stomaco e del duodeno, che è stato possibile soltanto dopo una paziente liberazione di tutte le aderenze, non riscontrai alterazioni tali delle pareti, che potessero far supporre l'esistenza di un'ulcera in atto o pregressa. L'operazione venne condotta a termine con una colecistectomia, dato che i disturbi, che l'ammalata accusava, erano specialmente a carico dell'apparato biliare, e col l'affondamento, con un sopraggitto in *catgut*, della superficie cruenta della parete anteriore dello stomaco, residuata alla liberazione delle aderenze; la loggia subepatica venne largamente zaffata. L'a è tuttora degente al Padiglione Zonda (1 Gennaio 1921); dopo l'operazione non ebbe più ad accusare alcun disturbo e la ferita laparotomica è quasi completamente cicatrizzata.

All'*esame istologico della cistifellea* asportata, riscontrai una modica infiltrazione parvicellulare diffusa e perivasale, specialmente accentuata nella fibrosa e nella sottosierosa, ispessite e fuse in uno strato unico, che in corrispondenza della regione del fondo si continuava con ammassi di tes-

gnata da processi infiammatori diffusi e da perigastrite adesiva, può interessare anche la cistifellea determinandovi, oltre alla pericolecistite, delle vere e proprie colecistiti. Oltre a ciò, non è cosa del tutto rara, per un chirurgo, il constatare, come ho già più volte ripetuto, l'associazione delle due affezioni, sia in processo di evoluzione, che sotto forma dei rispettivi esiti. Il Kehr sopra 2000 operazioni per colecistite, in 200 casi, dovette, oltre alla colecistectomia, praticare resezioni di ulceri piloriche e duodenali, gastroenterostomie, e piloroplastiche per stenosi piloriche cicatriziali.

Dico subito, che nei casi citati la diagnosi clinica di associazione è assolutamente impossibile; soltanto può essere sospettata quando la radioscopia dimostra la fissità e l'innalzamento della *pars pilorica* verso la regione subepatica e cioè la probabile esistenza di aderenze fra lo stomaco e la cistifellea.

Quando manca un quadro sintomatico classico, sia dell'una che dell'altra affezione, ed è questo il caso più comune nella pratica, se non nei trattati, è necessario, per poter giungere ad una conclusione diagnostica, se non di certezza, almeno di probabilità, fare una analisi minuta dei singoli sintomi. — Per quanto riguarda le *crisi dolorose*, nella colecistite cronica sono molto violente, insopportabili, ed insorgono solitamente a distanza di parecchie ore dal pasto senza presentare alcuna relazione colla qualità dei cibi ingeriti; nell'ulcera gastrica il dolore è molto meno forte ed insorge a distanza di 2, 3, 4 ore, al massimo, dal pasto. — Nelle colecistiti recidivanti spesso la crisi dolorosa è preceduta da brividi e si accompagna a sudori profusi ed a vomito di mucosità, commista a bile, che abbatte maggiormente l'ammalato, accentuandone il dolore; nell'ulcera gastrica mancano quasi sempre il brivido ed il sudore, nel mentre il vomito, coll'emissione delle sostanze alimentari ingerite, calma notevolmente le sofferenze dell'ammalato; la somministrazione di sostanze alcaline e la lavatura gastrica attenua il dolore, fino alla sua totale scomparsa, nel mentre la somministrazione di una soluzione debolmente acida (gr. 100-200 di una soluzione decinormale di acido cloridrico) lo accentua. Nella colecistite il sintomo dolore rimane invariato per l'azione di tutti questi sussidi terapeu-

---

suto di granulazione, infiltrato da numerosi leucociti, costituenti la parete della cavità ascessuale riscontrata durante l'operazione.

Anche il reperto istologico non mi è sembrato sufficiente per poter stabilire la vera origine del processo infiammatorio, causa delle estese lesioni rilevate al tavolo operatorio; data la poca entità delle alterazioni istologiche, quasi nulle a carico della mucosa e specialmente scarse in corrispondenza della porzione del collo, esse potevano anche interpretarsi come di origine secondaria, dovute cioè a propagazione alla cistifellea, per continuità, di un processo infiammatorio originato dallo stomaco o dal duodeno (perigastrite, peripilorite, periduodenite?).

Ho voluto ricordare questo caso come un esempio pratico, molto dimostrativo, delle difficoltà diagnostiche alle quali ho accennato.

tici; la morfina e gli oppiacei sono i soli che possono esercitare una benefica influenza.

Nel periodo di stato, *il dolore alla pressione* ha sede, nell'ulcera gastrica, nella regione epigastrica, subito sotto l'appendice xifoide, spesso a sinistra della linea mediana, con irradiazione xifo-vertebrale ed alla spalla sinistra; nella colecistite cronica, anche quando si localizza nella regione epigastrica, come zona di massima intensità, è spostato a destra della linea mediana e non manca quasi mai a livello della regione cistica; inoltre esistono spesso alcuni dei punti caratteristici di irradiazione dolorosa (zona dolorosa di Boas, punto frenico, ecc.). — Un altro carattere differenziale di notevole valore, secondo Moynihan, sempre relativo al sintomo dolore, sarebbe la sua periodicità nell'ulcera gastrica, in quanto va soggetto ad intermittenze abbastanza regolari, fino alla scomparsa completa per periodi anche di lunga durata, ciò che non si verifica per la colecistite cronica, nella quale un dolore gravativo è quasi costante alla regione epatica e l'insorgenza della crisi dolorosa, in relazione al tempo, è molto capricciosa. La prova dietetico-terapeutica può pure fornire dei dati di un certo valore; la somministrazione di carbonato di *Bi* accompagnata ad una dieta lattea e di farinacei, ottiene, nell'ammalato di ulcera gastrica, una sensibile attenuazione delle sue sofferenze, mentre riesce indifferente nella colelitiasi.

L'esame del *chimismo gastrico*, per quanto non abbia un valore assoluto, non deve mai essere trascurato; nella valutazione dei risultati è però bene tener presente, che l'ipercloridria si può avere nelle forme di colecistite, specialmente negli stati più recenti di evoluzione, nel mentre una ipocloridria, fino all'anacloridria, si può trovare nell'ulcera gastrica, specialmente nei così detti " tumori d'ulcera „. Ad ogni modo una ipercloridria costante, nei casi dubbi, parla sempre in favore di un'ulcera iuxta-pilorica.

La *radioscopia* rappresenta, senza dubbio alcuno, un grande sussidio diagnostico ed è oramai abituale nella pratica clinica corrente, tanto che non è più permesso venga trascurata tutte le volte che sorge il dubbio fra un'ulcera pilorica ed una colecistite. — Secondo lo Chauffard, il *dosaggio della colesterina* del siero, dovrebbe pure venir sistematicamente praticato, in quanto un aumento della colesterina si può sempre considerare come sintomatica di una colelitiasi o per lo meno molto favorevole a tale diagnosi.

L'*ematemesi*, per l'ulcera gastrica, e l'ittero per la colecistite, rappresentano dei sintomi così caratteristici e così noti, che non credo opportuno insistere sulla loro importanza diagnostica; dirò soltanto, che nemmeno essi sono assolutamente tipici dell'una o dell'altra forma, in quanto un ittero lieve si può avere come compli-

canza di un'ulcera gastrica (infezioni ascendenti delle vie biliari), e l'ematemesi come conseguenza di una fistola cisto-gastrica complicante la colecistite cronica.

Quanto ho detto per l'ulcera gastrica serve in parte anche per la diagnosi differenziale *coll'ulcera duodenale*, colla differenza che gli errori sono assai più frequenti, specialmente in questi tempi in cui la diagnosi di ulcera duodenale è diventata un po' di moda.

Secondo Moynihan, un carattere differenziale di grande importanza sarebbe, nell'ulcera, l'insorgenza periodica delle crisi dolorose, che si protraggono per un periodo variabile da una a cinque, sei settimane, seguìte da periodi della durata talvolta di qualche mese, nei quali l'ammalato non accusa più alcuna sofferenza, nè il minimo disturbo. Il dolore, sia spontaneo che alla pressione, non presenta, riguardo alla sua sede, dei caratteri ben differenziabili da quello della colecistite; nei casi classici sarebbe di preferenza localizzato sul prolungamento della parasternale destra, a metà distanza fra l'arco costale e la cicatrice ombelicale; in ogni modo ha sempre sede nell'ipocondrio destro. Caratteristica è invece la sua insorgenza a distanza di due, tre ore dal pasto e la sua mitigazione in seguito all'assunzione di cibo, per lo spasmo pilorico che induce, il quale alla sua volta impedisce temporaneamente il passaggio del chimo nel duodeno; purtroppo, questi caratteri sono tutt'altro che costanti, malgrado siano definiti come classici in tutti i trattati. Molto importante è il reperto di *sangue nelle feci*, benchè non bisogna dimenticare, come emorragie intestinali, più o meno abbondanti ed " *occulte* „, si possono avere anche nella colecistite, per le cause che ho già esposte, parlando della sintomatologia generale di questa malattia. Anche in questi casi la radioscopia può fornire degli ottimi dati per la diagnosi, colla dimostrazione di aderenze pericolecistiche nella colecistite o di un piloro beante, con una rapida evacuazione dello stomaco, nell'ulcera duodenale.

La conclusione ultima però, invero assai poco confortante, che risulta dall'osservazione clinica, è che tutti i sintomi di un ulcera duodenale possono trovarsi nella colecistite cronica e viceversa, come la periodicità dei disturbi dolorosi, il meteorismo intestinale e la stipsi, le così dette emorragie occulte e l'ipercloridria. L'ittero è un sintomo che ha certamente il maggior valore per la diagnosi differenziale, ma purtroppo nella colecistite cronica esiste molto raramente (nel 10% circa dei casi) e può, benchè in casi eccezionali, comparire anche nell'ulcera duodenale, specialmente quando essa ha sede in vicinanza della papilla di Vater (Kehr); lo stesso dicasi della febbre. Le difficoltà diagnostiche, come si vede, sono molte e talvolta insuperabili, per cui è bene essere sempre molto prudenti

nel formulare la diagnosi e non meravigliarsi degli errori che molto di frequente si commettono.

L'*attacco acuto appendicolare* e quello della colecistite possono insorgere ed evolvere con una tale identità di sintomi, che spesso la diagnosi differenziale può riuscire particolarmente difficile. La febbre, preceduta spesso da brivido, il vomito, lo stato di collasso, la frequenza del polso, sono infatti sintomi comuni alle due affezioni; per di più, poche ore dopo un accesso appendicolare, può aversi, in alcuni casi, la comparsa di un ittero lieve, con dolori alla regione epatica e sensibile tumefazione del fegato.

Per quanto riguarda la sede del dolore non bisogna dimenticare che, sia nell'appendicite che nella colecistite, esso può spesso manifestarsi, almeno nelle prime ore dell'attacco, lontano dalla sede anatomica dei due organi, ad esempio nella regione epigastrica, sotto forma di crampi, e che la possibile esistenza di una appendice in posizione alta, ripiegata verso il fegato e di una cistifellea in posizione bassa, può essere causa di una inversione di sede del dolore. In questi casi la tumescenza di origine appendicolare si palpa nell'ipocondrio destro, mentre quella formata dalla cistifellea ingrossata è percepibile nella fossa iliaca destra; la possibilità di una confusione, in simili circostanze, è troppo evidente perchè abbia ad insistervi oltre. Un'altra difficoltà diagnostica è dovuta al fatto, che tanto nell'attacco acuto appendicolare, che in quello da colecistite, l'addome è tumido, disteso e spesso così contratto da renderne assai difficile la palpazione. Malgrado ambedue le affezioni esplodano spesso in un modo acuto, senza sintomi pregressi, è specialmente in una anamnesi accurata che devonsi cercare i dati per una diagnosi differenziale. Nei casi di appendicite, nei quali si ha una irradiazione verso il fegato, non manca quasi mai un focolaio doloroso nella zona appendicolare e nella forma di colecistite a sede molto bassa, spesso esiste l'irradiazione dolorosa alla spalla destra, che non si osserva mai nell'appendicite.

Anche l'*appendicite cronica recidivante* può essere causa di confusione con una colecistite cronica, sia per l'affinità della sintomatologia, che per la coesistenza, non del tutto rara, delle due affezioni (Dieulafoy, Chauffard, Körte, Kehr). Può infatti alcune volte accadere di palpare, nella fossa iliaca destra o nella regione paraombelicale, una tumescenza dolente, a limiti poco distinti, di consistenza pastosa, pochissimo mobile coi movimenti respiratori, senza nessuna apparente continuità col fegato, la quale presenta cioè tutti i caratteri di un comune *piastrone* d'appendicite, che al tavolo operatorio risulta invece costituita da una cistifellea cronicamente infiammata, fissata da aderenze al colon traverso, pure ptosico, al

cieco e talvolta anche all'appendice, ed avvolta da masse di omento; in un caso simile, da me già riferito a pag. 147, la diagnosi, dati anche i precedenti anamnestici, restò dubbia fra una appendicite ed una colecistite. In questi casi, che si verificano specialmente nelle donne, il rilievo clinico di un fegato molto abbassato, la diligente ricerca dei punti dolorosi di irradiazione, classici per la colecistite, la percezione di una mobilità, benchè scarsa, del tumore coi movimenti del respiro, sono dei dati che devono far pensare alla possibilità di una colecistite in una cistifellea prolassata.

Qualche volta vennero pure constatate, al tavolo operatorio, (Kehr, Körte) delle appendici ripiegate verso l'alto ed aderenti al fondo od al corpo della cistifellea; nei tre casi riferiti dal Kehr, in uno, vennero trovati, all'esame istologico, alterazioni esclusivamente a carico della cistifellea, in un altro soltanto nell'appendice e nel terzo a carico di tutti e due. Si comprende come in simili circostanze un errore diagnostico sia assai difficile ad evitarsi e quindi più che giustificato.

Un caso di mia recente osservazione mi induce ancora a ricordare la possibilità di uno scambio fra una colecistite calcolosa ed un *tumore del cieco*. Si trattava di un individuo di 59 anni, il quale presentava, nella fossa ileo-cecale, una tumescenza del volume di una mela, dura, bernoccoluta, poco dolente, fissa, la cui comparsa datava, a quanto riferiva l'ammalato, da circa sei mesi, durante i quali era andata lentamente aumentando di volume, accompagnandosi a lievi dolori, localizzati al quadrante inferiore destro, a stipsi alternata a scariche diarroiche, e deperimento lento, ma progressivo. Il paziente non aveva mai sofferto di crisi dolorose, nè aveva mai avuto febbre, nè ittero; il fegato era appena ed indistintamente palpabile nelle profonde inspirazioni. Al tavolo operatorio, al quale venne condotto colla diagnosi di tumore del cieco, la tumescenza descritta risultò costituita da una voluminosa cistifellea, contenente 190 calcoli a faccette, debordante di circa quattro dita trasverse dal margine inferiore del fegato, col quale si continuava con un lungo peduncolo costituito dal cistico, grosso quanto un dito indice; la cistifellea era avviluppata dall'omento e fissata da aderenze al peritoneo parietale del quadrante inferiore destro dell'addome ed al colon trasverso colla sua parete posteriore. (V. Tabella N. 2, Caso 16, pag. 46).

Una cistifellea ingrossata e specialmente l'*idrope*, si può prestare a confusioni con un *tumore renale* o con un *rene mobile*, e realmente, a volte il dubbio è più che giustificato; molti casi infatti sono stati pubblicati di errori di diagnosi in questo senso, (Michaux, Monod, Terrier, Israel ecc.) che condussero alcuni chirurghi a praticare delle colecistectomie per via lombare (Reboul, Lejars).

Per quanto riguarda i *tumori del rene* esiste un carattere, di solito abbastanza facilmente rilevabile alla palpazione, che permette la diagnosi differenziale con una tumescenza costituita dalla cistifellea, in quanto generalmente quest'ultima è situata appena al disotto della parete addominale anteriore, in modo che il suo rilievo è possibile colla palpazione superficiale, senza bisogno di affondare molto la mano (Kehr, Israel, Le Dentu); i tumori del rene, sono bensì rilevabili colla palpazione anteriore, ma assai più profondamente ed in basso, ad eccezione di quegli enormi " tumori „ (sacche di idronefrosi), che riempiono e distendono tutta la metà destra della cavità addominale sollevandone la parete. I rapporti di continuità dei " tumori „ della cistifellea col fegato e la loro mobilità laterale, mancanti nei tumori renali, costituiscono pure dei caratteri differenziali molto importanti e di indubbio valore. Non altrettanto si può dire del ballottamento lombo-addominale, che di frequente si riscontra, in modo molto evidente, nell'idrope voluminoso della cistifellea, per quanto in questi casi, il tumore, spinto in profondità, rimbalza rapidamente verso la parete addominale anteriore, ciò che raramente si verifica pel rene. Particolarmente difficile riesce la diagnosi quando il fegato in ptosi subisce un movimento di rotazione combinato sul suo asse trasversale e sagittale, per cui la cistifellea subisce uno spostamento in basso, in addietro e verso destra, che l'avvicina alla posizione anatomica del rene, nella quale può anche essere fissata da aderenze; analogamente un tumore renale od un rene cistico possono venire fissati da aderenze verso la parete anteriore, così da assumere la posizione anatomica della cistifellea. In questi casi il cateterismo degli ureteri e l'insufflazione del colon possono essere degli ottimi sussidi diagnostici.

Riguardo al *rene mobile di destra,* che nelle donne spesso coesiste colla colecistite, la diagnosi differenziale è assai più facile, in quanto la tumescenza data da una cistifellea infiammata od idropica, oltre alla mobilltà in senso verticale, presenta una spiccata spostabilità nel senso trasversale, che manca nel rene mobile. La distinzione può riuscire difficile fra *un rene migrante o lussato* e *fissato in posizione bassa ed anteriore,* colla tumescenza data da una cistifellea prolassata e fissata in basso, nella regione del fianco o nella fossa iliaca da aderenze; un'anamnesi accurata è allora l'unica risorsa alla quale il medico può affidarsi.

In questa discussione diagnostica non ho fatto che prendere in considerazione, ed in modo generico, le diagnosi differenziali principali, quelle cioè che quasi sempre devono venir discusse nella pratica clinica corrente, prima di poter formulare la diagnosi di colecistite. Ben altre e ben più numerose possono essere le cause di

errore; mi basti accennare ai tumori del pancres, al carcinoma gastrico e del fegato, ai processi infiammatori delle ghiandole linfatiche dell'ilo del fegato, del mesocolon, del colon trasverso e specialmente dell'angolo epatocolico, del mesentere, degli annessi uterini (annessiti, cisti-ovariche ecc.), per dare un'idea della complessità di una discussione diagnostica completa. Ricorderò ancora, prima di ultimare l'argomento, che riguardo alle crisi dolorose, causate da una colecistite, possono prestarsi a confusioni le crisi gastriche dei tabetici, gli accessi colici della colite muco-membranosa, le nevralgie intercostali, le coliche saturnine ed i dolori causati da un'ernia della *linea alba*.

2. - Sintomatologia della calcolosi del coledoco.

Le calcolosi del coledoco (1) è una complicazione abbastanza frequente della colecistite calcolosa e risulta quasi sempre dal passaggio o dall'arresto di uno o più calcoli espulsi dalla cistifellea, raramente provenienti dalle vie biliari intraepatiche; la formazione primitiva di un calcolo nel coledoco, deve, come già dissi, ritenersi come assolutamente eccezionale.

Il quadro clinico della calcolosi del coledoco è molto vario.

Innanzitutto, a somiglianza della calcolosi del cistico e della cistifellea, così anche quella del coledoco può rimanere latente o manifestarsi con sintomi così lievi da passare inosservata. Si tratta generalmente di casi nei quali il coledoco contiene un calcolo piccolo nella porzione sopraduodenale, oppure, contenendo numerosi calcoli, è molto dilatato in modo da permettere il passaggio della bile fra i calcoli, e fra essi e la parete; col continuo deflusso biliare, non solo viene a mancare la causa principale, d'indole meccanica, determinante l'ittero, ma anche l'infezione ed il conseguente processo infiammatorio, per cui riesce spiegabilissima l'assenza della febbre, delle crisi dolorose e dell'ingrossamento del fegato, che ne sono la diretta conseguenza.

L'esistenza di queste forme latenti che, secondo il Kehr, si avrebbero nel 20-30% dei casi, costituisce uua cognizione d'alto valore pratico, in quanto insegna al chirurgo, che l'assenza di manifestazioni cliniche non esclude la presenza di calcoli nel coledoco, e quindi a non mai dimenticare, negli interventi operativi per litiasi della cistifellea, una attenta e scrupolosa esplorazione delle vie biliari profonde.

---

(1) Vedi capitolo relativo alla migrazione dei calcoli attraverso alle vie naturali, pag. 163.

La sintomatologia classica dell'occlusione acuta del coledoco è nota a tutti: generalmente, 24-48 h. dopo l'inizio di una crisi di colica epatica, compare ittero, più o meno intenso, accompagnato da febbre e da tumefazione del fegato, e seguito da decolorazione, più o meno completa, delle feci. Trascorso qualche giorno, scompaiono i fenomeni acuti, l'ittero si dilegua poco a poco e colle feci vengono espulsi uno o più calcoli (*Volkommen erfolgreicher Anfall* di Riedel) e l'ammalato torna alle sue primitive condizioni di salute. Nella vita di un ammalato di litiasi, questo accidente può rimanere isolato e rappresentare l'unica manifestazione clinica della malattia; ma accanto a questi casi fortunati ve ne sono molti nei quali le crisi dolorose si succedono, seguite dall'espulsione di altri calcoli, ed altri ancora, fortunatamente meno frequenti, nei quali l'arresto dei calcoli nelle vie biliari principali è il punto di partenza di una serie di fenomeni, che costituiscono il quadro clinico dell'*occlusione cronica del coledoco.*

Come nella colecistite cronica, così anche in questa forma, uno dei sintomi più costanti è rappresentato dal *dolore*, che talvolta si manifesta coi caratteri di una colica epatica classica a ripetizione, più di frequente con indolenzimento continuo alla regione epatica, che si esacerba in seguito a fatiche, anche minime, all'ingestione degli alimenti e sopratutto durante la digestione intestinale. In alcuni casi, come abbiamo visto avvenire anche per la litiasi della cistifellea, può assumere il tipo di gastralgia, cioè manifestarsi dopo due, tre ore dal pasto, sotto forma di crampi o di dolore urente all'epigastrio. La sede esatta del dolore e la direzione dell'irradiazione, quando è possibile precisarla, costituiscono degli elementi abbastanza importanti dal punto di vista diagnostico; il Vautrin sostiene, che nella calcolosi del coledoco, a differenza di quanto si verifica in quella della cistifellea, la sede di massima relazione del dolore è situata più in basso del punto cistico e più verso la linea mediana, lungo il decorso del coledoco, e che la sua irradiazione si compie di preferenza verso la regione interscapolare, più raramente verso la regione scapolare destra e la spalla. Lo Chauffard indica, come patognomonico dell'occlusione cronica del coledoco, il dolore che si localizza colla pressione nella zona coledoco-pancreatica, corrispondente all'angolo che forma la linea mediana colla bisettrice dell'angolo formato dall'incontro della linea xifo-pubica coll'ombelicale trasversa. Il Dejardins ha pure determinato un altro punto, corrispondente all'ampolla di Vater, chiamato punto pancreatico, situato sulla linea ombelico-ascellare destra, a 6 cm. sopra l'ombelico. Riferendomi alle mie osservazioni personali, devo dire, che è difficile trovare una così netta localizzazione del dolore come quella indi-

cata dal Dejardins, nel mentre è quasi costante quella indicata dallo Chauffard, che comprende una zona molto più estesa e quindi praticamente più facile a determinarsi.

Riguardo alla sua patogenesi, come nella colecistite, il sintomo dolore dipende più dalla coledocite, che dalla presenza del calcolo; ad ogni *poussée* infiammatoria, dovuta alle oscillazioni di virulenza che subisce l'infezione per le cause più diverse, la rapida tumefazione della parete del coledoco a ridosso del calcolo determina una occlusione completa o quasi del dotto e di conseguenza una dilatazione delle sue pareti a monte del punto occluso, prodotta dal rapido accumulo di bile e dell'essudato infiammatorio. Che le crisi dolorose debbano riconoscere, in molti casi, come causa, una dilatazione rapida ed energica del coledoco lo insegna il fatto, che il lavaggio praticato sotto forte pressione, come talvolta si usa fare nella cura postoperatoria di una coledocotomia, determina dolori molto violenti, e che nei casi in cui il coledoco molto dilatato è ridotto ad una sacca a pareti flaccide, non più distensibili, il dolore manca quasi completamente. Come fattore patogenetico molto importante, deve pure essere preso in considerazione, oltre alla dilatazione, la distensione che subisce il rivestimento peritoneale subepatico in seguito all'infiltrazione infiammatoria.

Dal punto di vista clinico e specialmente chirurgico, il sintomo più importante è l'*ittero,* il quale presenta una fisionomia clinica speciale, che è necessario ben conoscere. Nella grande maggioranza dei casi è un tipico ittero cronico da ritenzione, di intensità molto variabile, accompagnato da coluria, decolorazione, più o meno completa, delle feci, prurito cutaneo, bradicardia, e soggetto ad alternative d'attenuazione e di recrudescenza, le quali ultime seguono o si accompagnano quasi costantemente a crisi dolorose o ad accessi febbrili. Malgrado la sua durata, che può essere di mesi od anche di anni, la colorazione della cute mantiene sempre una tonalità gialla, mai bronzina, nè verde intensa, come invece si verifica nelle occlusioni neoplastiche delle vie biliari. Come ho detto, generalmente si accentua in seguito ad accessi dolorosi e si attenua più o meno completamente negli intervalli liberi; raramente esiste come unico sintomo, nel qual caso però va pure quasi sempre soggetto a delle fluttuazioni molto frequenti, ma poco pronunciate. Soltanto nei casi di occlusione cronica, che durano da molto tempo e che si accompagnano a gravi alterazioni del fegato, l'ittero presenta un andamento progressivo e perde ogni carattere d'intermittenza.

Riguardo alla sua patogenesi, non deve considerarsi come il risultato di una occlusione meccanica determinata dal calcolo, ma anche e specialmente come effetto del processo di coledocite o di

angiocolite, che quasi costantemente l'accompagna; l'ittero, come il dolore e come la febbre, è un fenomeno intimamente legato all'infezione di cui segue le oscillazioni di attenuazione e di aumento di virulenza. Come ho più volte ripetuto, dal punto di vista meccanico l'occlusione cronica del coledoco è una occlusione incompleta; se all'inizio, cioè all'atto della sua migrazione, il calcolo chiude completamente il lume biliare, sia per il suo volume, che per la fissazione che subisce in virtù di uno spasmo riflesso della parete del coledoco, in secondo tempo, per la distensione determinata dall'accumulo di bile a monte dell'ostacolo, la parete del canale a ridosso del calcolo si distende e la bile, per filtrazione, torna a fluire verso l'intestino. Col passaggio e ancor più coll'arresto del calcolo si stabilisce quasi costantemente una infiammazione localizzata al coledoco e all'epatico o diffusa ai canali intraepatici, dovuta, sia ad una infezione ascendente favorita dal ristagno biliare, sia agli agenti infettivi che il calcolo ha trascinato con sè durante la sua migrazione. Ad ogni recrudescenza del processo infiammatorio, si produce una tumefazione della parete del coledoco con successiva chiusura completa del lume; si determinano allora le condizioni patogenetiche del dolore, dell'ittero e della febbre, che costituiscono il quadro clinico del così detto accesso biliare.

La causa principale dell'ittero, secondo alcuni autori (Ehret, Cotte, Arnsperger), non sarebbe tanto da attribuirsi alla coledocite, quanto alle *poussées* infiammatorie che si producono nei canalicoli biliari intraepatici; basta aver avuto occasione di esaminare la bile, densa, torbida, contenente in sospensione fiocchi di muco e grumi pigmentarî, che costantemente defluisce dal drenaggio immerso nell'epatico, nei giorni appena successivi ad una coledocotomia, per convincersi dell'esistenza, quasi costante, di una infiammazione, più o meno grave, delle vie biliari profonde; perciò ritengo più che logica ed attendibile l'opinione espressa dagli autori ricordati.

Se il processo infiammatorio persiste aumentando d'intensità, si stabilisce il quadro clinico della colemia grave e della colangite settica ascendente, con tutte le sue complicazioni intraepatiche, le quali, lasciate a sè, conducono rapidamente all'esito letale; più spesso però, l'infiammazione si attenua abbastanza rapidamente e con essa, i fenomeni clinici, che da essa dipendono, scompaiono con altrettanta celerità, lasciando però persistere quasi sempre l'ittero, sia pure sotto forma di una lieve tinta subitterica. Col ripetersi di queste *poussées* infiammatorie, i calcoli si accrescono per apposizione di altri strati, si realizzano le condizioni per la formazione di calcoli intraepatici di bilirubinato di calcio, ed il fegato e le vie biliari vanno soggette a tutte quelle alterazioni, già diffusamente ricordate, che soltanto

l'intervento operativo, col drenaggio delle vie biliari, può dominare ed arrestare nel loro fatale decorso.

In conclusione, l'ittero nella calcolosi del coledoco è un ittero infiammatorio da ritenzione (Minkowsky), dovuto cioè, almeno per quanto generalmente si ammette, ad un impedimento meccanico al libero deflusso della bile attraverso ai canali biliari. Colla lunga persistenza dell'occlusione cronica e più ancora dell'infezione, anche la cellula epatica, per le alterazioni di natura infiammatoria e degenerativa, alle quali va soggetta, viene notevolmente compromessa nella sua vitalità e quindi nelle sue funzioni; l'ittero allora, non dipende più soltanto da una causa meccanica, ma anche da una causa funzionale, consistente in una incapacità, parziale o totale, da parte della cellula epatica, per alterazioni fisico-chimiche, ancora ignote, del suo protoplasma, di *eloborare* o di *secernere* la bile nella direzione dei canali biliari; si determina allora un passaggio dei suoi componenti nella corrente sanguigna o linfatica (Minkowsky, Liebermeister, Arnsperger, Pick) oppure, ammettendo la ipotesi dell'escrezione, una ritenzione (Gilbert, Abrami ecc.) Non altrimenti si può interpretare l'ittero intenso che presentano alcuni ammalati, nei quali, al tavolo operatorio od all'autopsia, si riscontra, accanto a gravi alterazioni del fegato, un coledoco molto dilatato, sondabile fino al duodeno e contenente del liquido incoloro, per cui non si può più assolutamente ammettere l'esistenza di un ostacolo al deflusso della bile, almeno nelle vie extraepatiche.

Non è mio compito insistere sulla patogenesi dell'ittero funzionale, questione ancora molto dibattuta e nota per la sua estrema complessità; mi basta soltanto di avere accennato a questa forma per la grande importanza che essa assume dal punto di vista chirurgico, nei riguardi della indicazione e della prognosi operativa. Infatti, se nelle forme così dette di ittero meccanico, l'intervento chirurgico può spesso, colla rimozione della causa, migliorare alquanto le condizioni dell'ammalato, fino alla completa guarigione, nei casi di ittero funzionale è assolutamente controindicato, in quanto non soltanto riesce impotente, ma accelera l'esito letale.

La diagnosi differenziale fra queste due forme, la cui necessità risulta evidente, non è molto facile, malgrado gli studi più recenti sulla fisiopatologia del fegato abbiamo fornito, al riguardo, dei dati di indubbio valore, fra i quali accennerò ai più importanti dal punto di vista pratico.

Da parte dell'urina, la presenza di urobilina (Arnsperger, Fischler) e l'aumento dell'eliminazione di ammoniaca in rapporto all'azoto totale (Schittenhelm) depongono per una alterazione della cellula epatica; eguale valore diagnostico hanno la diminuzione dell'alcalinità

del sangue, l'aumento del tempo di coagulazione al di sopra di 12', una anemia di alto grado con poichilocitosi. Nell'ittero funzionale grave da alcuni autori (Aiello, O. De Meis) è stato osservato un abbassamento del punto di congelazione del siero sanguigno fino a —0,68 ed un aumento di quello dell'urina; dal Kostlivy sarebbe stata constatata la presenza di adrenalina libera nel siero, con una concentrazione oscillante fra i 0,5-0,005 : 100,000. Malgrado tutti questi metodi di ricerche, ai quali vanno aggiunte le prove della glicosuria alimentare e dell'eliminazione del bleu di metilene, costituiscano, senza alcun dubbio, degli ottimi sussidi diagnostici per giudicare dello stato di alterazione funzionale del fegato e di conseguenza anche della forma dell'ittero, è innegabile che lo studio accurato dei suoi caratteri clinici e della fenomenologia che l'accompagna, può fornire degli elementi di giudizio altrettanto importanti e forse anche più sicuri e più rispondenti alle esigenze della pratica clinica. Per non incorrere in ripetizioni, rimando il loro studio alla discussione della diagnosi differenziale fra occlusione calcolosa e neoplastica delle vie biliari.

Benchè l'ittero rappresenti uno dei sintomi più costanti, pure la sua assenza venne constatata con una certa frequenza; il Kehr l'avrebbe osservata, all'atto dell'operazione, in 15 casi sopra 67, in 6 dei quali l'ittero non era mai comparso durante tutto il decorso della malattia. Secondo l'Arnsperger, in base a dati statistici raccolti nella clinica di Heidelberg, l'ittero mancherebbe nel 15,5% dei casi, e secondo il Brüning nell'80%; il Vautrin ed il Griffon ne pubblicarono 7 casi ed altri vennero resi noti da Mayo Robson, Naunyn, Richardson ecc. Le condizioni per le quali l'ittero manca sono le stesse da me già riferite per la latenza della calcolosi del coledoco e cioè: la piccolezza dei calcoli, la distensione del coledoco e più che tutto la lieve entità dei processi infiammatorî. In generale però, se manca l'ittero, non mancano altri sintomi abbastanza tipici, che non devono mai essere trascurati nell'inchiesta anamnestica, consistenti in lievi accessi febbrili periodici, preceduti da brividi ed a rapidissima scomparsa, talvolta seguiti dalla comparsa di tracce di pigmenti biliari nelle urine, nelle quali possono, in alcuni casi, essere dimostrabili, per un certo periodo di tempo, anche in assenza di una colorazione itterica visibile della cute e delle mucose.

Secondo il Kehr, esisterebbe un certo rapporto fra l'intensità dell'ittero e la sede del calcolo; gli itteri leggeri, ad insorgenza periodica ed a rapida scomparsa o remissione, sarebbero l'indice di un calcolo situato nella porzione sopraduodenale del coledoco, che costituisce il segmento più largo e dilatabile del canale, nel mentre gli itteri intensi, soggetti a lievi e lente oscillazioni, si osserverebbero

nei casi in cui il calcolo è situato nel segmento pancreatico, specialmente se incuneato nell'ampolla di Vater. Lo stesso si può dire, naturalmente salvo le debite eccezioni, riguardo al volume dei calcoli: con un calcolo molto voluminoso e fisso, a parità di condizioni rispetto all'intensità del processo infiammatorio ed alle alterazioni da esso indotte, è ammissibile un ittero più intenso, che non per un calcolo o più calcoli piccoli e mobili.

Per quanto riguarda la *decolorazione delle feci*, raramente è completa nel periodo d'intervallo fra gli accessi, ed il suo grado dipende, in generale, dall'intensità dell'ittero di cui segue le oscillazioni.

La *febbre*, altro sintomo legato all'infezione, nella sua forma tipica si manifesta ad accessi, che iniziano con brividi seguìti da un senso di calore intenso e spesso da sudori profusi; la temperatura sale a 39°-40°-40,9°. L'accesso febbrile dura generalmente poche ore, quindi la temperatura cade alla normale o ad un grado ad essa vicino. La caratteristica di questi accessi è quella di manifestarsi generalmente ad intervalli molto irregolari, spesso molto lontani fra loro, per quanto possano anche ripetersi, con notevole regolarità, ogni giorno od a giorni alterni, tanto da assumere l'andamento tipico di una febbre malarica, colla quale può venire confusa. Fra queste crisi febbrili, solitamente accompagnate da ittero e dolore, e la febbre continua remittente, si possono osservare tutte le diverse varietà della reazione termica. Durante l'accesso febbrile l'esame del sangue dimostra quasi sempre una forte leucocitosi, con una polinucleosi variabile dall'80 all'85%.

Come l'ittero, la febbre può anche mancare; tale assenza si verifica, non soltanto nelle così dette forme latenti, ma anche in casi di infezione grave manifesta, con angiocolite diffusa, ed in quelli nei quali all'operazione si trova il coledoco ripieno di calcoli e di pus, o di bile torbida, densa, di odore fetido; in queste condizioni, la mancanza di febbre, lungi dall'essere favorevole alla prognosi, indica che l'organismo ha diminuito i suoi poteri di resistenza all'infezione, e realmente in questi casi le condizioni generali dell'ammalato lo dimostrano con evidenza. Riguardo al tipo della reazione febbrile, si ammette, dalla maggior parte dei clinici, che la febbre remittente, a grandi oscillazioni, ha un significato molto sfavorevole, in quanto costituisce generalmente l'indice di un'angiocolite diffusa grave, ascendente, nel mentre quella ad accessi intermittenti, malgrado l'intensità delle singole reazioni termiche, è caratteristica di un processo infiammatorio localizzato al coledoco. Da questi dati risulta evidente l'importanza che assume lo studio della curva termica nell'apprezzamento dell'intensità e dell'estensione dell'infezione, e di conseguenza nei riguardi della prognosi e dell'indicazione operativa.

Pure di grande importanza, dal punto di vista diagnostico, è lo studio del modo di comportarsi della cistifellea; secondo la ben nota legge di Courvoisier-Terrier, essa è piccola e retratta nelle occlusioni calcolose croniche del coledoco, e quindi non palpabile, al contrario di quanto si verifica nelle occlusioni non calcolose, nelle quali si presenta voluminosa e distesa. Sopra 187 casi di occlusione del coledeco, dei quali 87 per calcolosi e 100 per altre cause, Courvoisier ha trovato, nei primi, la cistifellea atrofizzata 70 volte e 17 volte distesa; nei 100 casi di occlusione non calcolosa la cistifellea si presentava aumentata di volume e palpabile in novantadue. Il Terner avrebbe verificata la validità della legge di Courvoisier, riguardo all'occlusione calcolosa, nel 58,8 % dei casi (10 volte sopra 17), il Jourdan nel 75 % (in 54 casi sopra 72), l'Hartmann nel 66,7 % (in 10 casi sopa 15), il Kehr nel 70-80 % ed il Cabot, più recentemente, nel 92,9 % (in 53 casi sopra 57); personalmente posso dire di averla finora constatata nel 100 % dei casi osservati (14). Come appare dai dati statistici riferiti, se la retrazione della cistifellea non può essere considerata come una legge costante ed assoluta, costituisce però un sintomo molto frequente, specialmente nelle forme che datano da molto tempo, e quindi di grande valore semeiologico; disgraziatamente, sia per lo spessore talvolta enorme delle pareti addominali, che per lo stato di contrattura, sia per l'ingrossamento del fegato, non sempre la palpazione della regione cistica può farsi in modo da potere rilevare, con sufficiente esattezza, lo stato della cistifellea.

La spiegazione più semplice e più logica, oggi generalmente ammessa, della retrazione atrofica della vescichetta nella litiasi del coledoco, è quella che ne attribuisce la causa ai processi infiammatorî cronici e di riparazione cicatriziale, ai quali vanno soggette le sue pareti. Infatti, quando un calcolo emigra dalla cistifellea per incunearsi nel coledoco, nella maggioranza dei casi la vescichetta biliare già da tempo è in preda alle alterazioni infiammatorie che abbiamo imparato a conoscere, il cui processo di riparazione è generalmente caratterizzato dalla proliferazione di tessuto connettivo, il quale, poco a poco, salvo rari casi, va soggetto ad una retrazione cicatriziale che tende a diminuire le dimensioni dell'organo. Tali processi continuano, più o meno interrotti o complicati da nuove *poussées* infiammatorie, anche quando la colecistite calcolosa si complica alla litiasi del coledoco, ragione per cui lo stato atrofico della cistifellea è specialmente frequente nei casi di occlusione calcolosa del coledoco di lunga durata, in quanto ha avuto maggior tempo di stabilirsi, nel mentre può mancare nei casi di occlusione di data recente. Ammettendo questa spiegazione, riescono facilmente spiegabili anche le eccezioni alla regola; così nei casi nei quali il calcolo emigra nel coledoco prima

che la cistifellea abbia subito le alterazioni infiammatorie ricordate, quando cioè conserva ancora una certa elasticità delle pareti ed una cavità ancora ampia, invece di una retrazione, si può avere un aumento di volume per distensione biliare. Così pure si può avere una cistifellea voluminosa e distesa, quando alla litiasi del coledoco si complica un idrope od un empiema della vescichetta per ostruzione calcolosa del cistico, contemporanea o di poco successiva a quella del coledoco, oppure nella forma di colecistite sclero-ipertrofica. Del pari si possono incontrare delle cistifellee retratte anche nelle occlusioni neoplastiche del coledoco, o per carcinoma della testa del pancreas, quando, come avviene non di rado, alla forma neoplastica è preceduta una colecistite calcolosa.

Non credo sia il caso di dover invocare, come vorrebbero alcuni autori, (Francais, Terrier) anche l'intervento di un fattore funzionale, dovuto alla maggior energia espulsiva richiesta alla cistifellea, per espellere la bile nell'intestino, attraverso agli ostacoli creati dai calcoli e dal processo infiammatorio al suo libero deflusso; questo maggior lavoro si estrinsecherebbe sotto forma di contrazioni più energiche e continue, tali da determinare quasi uno stato stabile di contrattura dell'organo, nel quale verrebbe fissato dai processi di atrofia cicatriziale. Questa interpretazione, se appare abbastanza soddisfacente di primo acchito, non resiste a due semplici obbiezioni: prima di tutto, non è detto che la bile debba circolare nel coledoco per effetto della cistifellea, la cui funzione è più di organo serbatoio che di organo ad azione dinamica espulsiva; in secondo luogo, da quanto risulta dallo studio istologico delle colecistiti calcolose, sia per l'alterazione dovuta ai processi d'infiltrazione infiammatoria, sia per le estese distruzioni alle quali va soggetta, specialmente nella forma ulcero-flemmonosa, di cui appunto la colecistite cicatrizzante ad evoluzione atrofica rappresenta lo stadio tipico di riparazione, la parete muscolare non è certo in condizioni tali da potersi considerare come capace di contrazioni molto energiche e continue, da poter concorrere alla retrazione dell'organo. Ho creduto opportuno insistere sulla interpretazione patogenetica della legge di Courvoisier, perchè generalmente poco nota e perchè la ritengo necessaria alla sua giusta valutazione clinica.

L'aumento di volume del fegato, clinicamente constatabile nell'80% circa dei casi (Kehr, Körte, Chauffard), come la febbre e l'ittero va soggetto a variazioni, talvolta molto notevoli; quasi sempre riconosce come causa l'infezione, la quale vi determina tutte quelle lesioni, di carattere infiammatorio, da me già ricordate nel capitolo relativo all'anatomia patologica. Non sempre esiste un rapporto proporzionale fra l'entità del suo volume e la gravità delle alterazioni

alle quali è in preda; nella forma di cirrosi biliare o calcolosa, che costituisce, come ho già più volte ripetuto, una delle alterazioni più comuni, la sua regressione di volume coincide collo stadio di atrofia dell'organo, e quindi collo stato di massima alterazione istologica e funzionale. Nei casi nei quali all'occlusione cronica del coledoco si associano gravi alterazioni del fegato, e specialmente la cirrosi biliare, si può riscontrare un *tumore di milza*, talvolta notevole, duro, poco dolente, ed in casi eccezionali anche *ascite*.

Nel quadro sintomatico della litiasi del coledoco entrano anche i disturbi, più o meno gravi, *delle funzioni gastriche ed intestinali*, che riconoscono come causa, oltre all'esistenza di fistole bilio-gastriche e bilio-intestinali o di aderenze fra la regione subepatica, la regione pilorica, il duodeno, il colon ed il tenue, la deficiente funzione biliare e della ghiandola pancreatica, che, come è noto, molto spesso è gravemente alterata. Consistono generalmente, da parte dello stomaco, in inappetenza, digestioni laboriose, avversione per certi alimenti e specialmente per i grassi, flatulenze, senso di grave distensione gastrica e, da parte dell'intestino, in costipazioni ribelli ad ogni cura; come nella colecistite, si possono avere emorragie gastriche od intestinali, per le cause già ricordate.

Da parte dello stato generale si osservano costantemente delle modificazioni, tanto più gravi, quanto maggiore è la durata della malattia, più intensi i fenomeni infiammatori e quindi più profonde le alterazioni a carico del fegato ed eventualmente anche del pancreas. Lo stato di nutrizione dell'ammalato va soggetto ad un lento, ma progressivo decadimento, che in alcuni casi può arrivare fino allo stato cachettico; non è raro il sentire denunciare da un ammalato di occlusione cronica del coledoco, che dura da qualche mese con ittero, accessi febbrili, disturbi gastro-enterici ecc. una perdita di peso di 20-25 chilogrammi; anzi si può dire che il dimagramento e lo stato crescente di prostrazione fisica e psichica, più che gli accessi dolorosi, la febbre e l'ittero, sono i sintomi che più impressionano gli ammalati e li spingono nelle mani del chirurgo. Le cause del dimagramento sono da attribuirsi, in parte all'alterata funzionalità gastrica, ma specialmente ai disturbi della digestione intestinale e dell'assimilazione, dovuti all'alterazione della funzione biliare e spesso anche pancreatica.

Negli stadi più avanzati, compaiono alterazioni parenchimatose a carico del rene, che si manifestano colla presenza di albumina e cilindri nell'urina, e fenomeni di insufficienza epatica e pancreatica, che si rivelano colla urobilinuria, glicosuria e steatorrea. L'anemia grave e la diatesi emorragica, fortunatamente rara nelle forme di ittero da calcolosi, che tanto tristemente gravano sugli esiti degli

interventi operativi, completano il quadro clinico delle forme più gravi.

La causa della diatesi emorragica venne generalmente attribuita alla diminuita capacità di coagulazione del sangue, dovuta a sua volta, secondo il Gubler, ad una profonda alterazione della cellula epatica, la quale, in base ai risultati di recenti studi, avrebbe un'importante funzione nella formazione del fibrinogeno (Doyon, Gaultier, Morel); secondo altri invece, dovrebbe riferirsi alla ritenzione di sostanze tossiche nel sangue, determinata dall'insufficienza epatica; Hayem la ritiene legata ad una forte diminuzione dei globuli rossi.

Diagnosi della calcolosi del coledoco.

Il quadro clinico dell'occlusione cronica del coledoco non sempre si presenta con tutti i sintomi caratteristici descritti, ma spesso subisce delle profonde variazioni dovute all'assenza ed al prevalere di uno di essi; da queste diverse combinazioni ne nasce una innumerevole varietà di forme cliniche, la cui diagnosi costituisce più una questione di intuito e di esperienza clinica, che di patologia teorica. Per questa ragione e per il fatto che nello studio analitico della sintomatologia mi sono intrattenuto a discutere il valore semiologico di ciascun sintomo, ritengo di potermi esimere, anche per non incorrere in inutili ripetizioni, dal tracciarne la sintesi diagnostica.

Un problema clinico, spesso assai difficile a risolvere e che pure nella pratica si presenta con relativa frequenza, è quello della diagnosi differenziale fra una forma di occlusione calcolosa del coledoco ed una occlusione di natura neoplastica, sia essa dovuta ad un cancro primitivo delle vie biliari profonde o dell'ampolla di Vater o della testa del pancreas.

Lo studio dei caratteri dell'ittero e del suo decorso è quello che fornisce alla diagnosi gli elementi più preziosi. Un ittero cronico di lunga durata, che è insorto insidiosamente e senza dolori, a sviluppo lento, ma progressivo e continuo, senza oscillazioni nella sua intensità, con acolia completa, persistente e con colorazione della cute, bronzina o tendente al verde, è quasi sempre caratteristico di una occlusione neoplastica; l'ittero da ostruzione calcolosa, come abbiamo veduto, è generalmente caratterizzato da una rapida insorgenza, per lo più successiva ad una crisi dolorosa, con tutti i caratteri di una colica biliare, da alternative frequenti di attenuazioni e di aumento di intensità, da acolia intermittente; la colorazione della cute mantiene sempre una tonalità gialla e le accentuazioni dell'ittero sono quasi sempre accompagnate da dolori e dalla febbre. Se quanto ho

detto costituisce la regola generale, non si può dire con questo che non debba soffrire di eccezioni, le quali, purtroppo, non sono molto rare; nei casi d'incuneamento di un calcolo nell'ampolla di Vater, si può avere una ritenzione completa e costante della bile, per cui l'ittero presenta un decorso rapido e progressivo, senza oscillazioni e con scarsi fenomeni dolorosi; d'altra parte, secondo l'esperienza di clinici molto versati in materia (Hartmann, Terrier, Kehr, Körte, Dieulafoy), non sempre nelle ostruzioni neoplastiche l'ittero si presenta coi caratteri descritti; a volte, dopo un periodo di ritenzione completa, si possono avere delle vere *débacles biliari*, generalmente di breve durata, seguite talvolta dalla temporanea e quasi totale scomparsa dei fenomeni itterici, che l'Hartmann credette di poter spiegare coll'ulcerazione profonda o col disfacimento completo della massa neoplastica occludente. Anche la coincidenza dell'ittero col sintomo dolore, specialmente a carattere accessionale, non può nemmeno essere considerata assolutamente patognomonica dell'occlusione calcolosa, in quanto si possono osservare, nel decorso di una ostruzione da carcinoma primitivo della testa del pancreas, delle crisi dolorose intermittenti, che ricordano perfettamente la sindrome di una colica epatica.

Un altro sintomo di notevole importanza per la diagnosi differenziale è la febbre, che dalla maggior parte degli autori è considerata come patognomonica dell'occlusione calcolosa e quasi eccezionale nelle occlusioni neoplastiche, nelle quali la sua comparsa si osserverebbe soltanto negli stadi terminali della malattia; una febbre elevata, insorgente ad accessi, preceduta da brividi, con intermittenze o remittenze molto accentuate, deporrebbe, in modo quasi assoluto, contro l'esistenza di un carcinoma, per quanto il Naunyn affermi di averla osservata, accompagnata da itteri intensi, anche nelle metastasi neoplastiche multiple del fegato.

L'aumento di volume del fegato non si può assolutamente ritenere, contrariamente a quanto si legge spesso nei trattati, come un sintomo quasi esclusivo delle occlusioni per calcoli, in quanto si riscontra con molta frequenza, oserei dire costantemente, in quelle neoplastiche, specialmente se l'ammalato viene visitato dopo un certo tempo dal loro inizio. Riguardo al valore diagnostico dell'aumento di volume della cistifellea, mi riferisco a quanto ho già detto parlando della legge di Courvoisier, Terrier, che, torno a ripetere, costituisce a mio avviso, una delle leggi più costanti di semeiologia, che soffre ben poche eccezioni, specialmente nei riguardi delle occlusioni neoplastiche.

Un alto grado di inanizione ed una perdita di peso del corpo, sono generalmente molto più frequenti nelle occlusioni neoplastiche,

che non in quelle calcolose; non bisogna però dimenticare, e chiunque abbia avuto occasione di visitare ammalati di calcolosi del coledoco inviati nei reparti chirurgici, ha potuto constatarlo, che una diminuzione di peso di 20-25 chilogrammi nel periodo da quattro a sei mesi, è molto frequente anche nelle occlusioni calcolose, specialmente nelle forme a ritenzione quasi completa o complicata a gravi alterazioni epatiche e del pancreas.

Altri segni differenziali, meno importanti per la loro poca frequenza, ma che quando esistono sono molto significativi, sono l'ascite, che si presenta soltanto eccezionalmente nella calcolosi, nei casi di compressione della vena porta esercitata da un calcolo incuneato nel coledoco o dalle linfoghiandole infiammate dell'ilo del fegato, ed il tumore di milza, che è rarissimo nel carcinoma, nel mentre può riscontrarsi, con relativa frequenza, negli itteri cronici per calcolosi con cirrosi biliare od angiocolite diffusa (Naunyn).

Secondo Leichtenstern, un segno importante per la diagnosi di carcinoma delle vie biliari, sebbene non molto frequente, è la tumefazione metastatica della ghiandola giugulare (ghiandola del Virchow), che si trova dietro all'inserzione clavicolare del muscolo sterno-cleido-mastoideo, la quale può assumere, più spesso a sinistra, il volume di una ciliegia o di una castagna; il Kehr ha potuto confermare le osservazioni del Leichtenstern, ma soltanto negli stadi molto avanzati della malattia, quando cioè essa non presenta più grandi difficoltà di diagnosi.

Clinicamente, come si vede, la distinzione fra le due affezioni può incontrare serie difficoltà, le quali possono, con una certa facilità, essere eliminate con un attento studio dell'ammalato ed in particolar modo coi dati forniti da una anamnesi molto accurata. L'Arnsperger, basandosi su una numerosa serie di osservazioni fatte nella clininica di Czerny, ha tracciato in una breve e chiara sintesi i quadri sintomatici delle due forme di occlusione, che ritengo opportuno di riportare, in quanto realmente, come ho potuto constatare, corrispondono assai bene, ciò che di raro avviene, alle esigenze della pratica clinica.

I.° *Occlusione del coledoco da tumori maligni* (ittero meccanico). Inizio subdolo e sviluppo lento, senza dolori, dell'ittero; cachessia rapidamente progressiva, fegato aumentato di volume. Cistifellea palpabile, generalmente molto distesa; ascite, acolia completa delle feci. Presenza di urobilina nelle urine, diatesi emorragica, anemia grave.

II.° *Occlusione del coledoco da tumori maligni* (ittero meccanico). Insorgenza rapida dell'itterizia con fenomeni dolorosi; coliche epatiche, con o senza ittero. Fenomeni di colangite con febbre, brividi, vomito; stato di relativo benessere nei periodi di latenza e di re-

missione. Fegato spesso ingrossato; cistifellea non palpabile. Dolore alla pressione, fisso e costante, nella zona cistica ed alla regione epigastrica; feci acoliche ad intermittenza; urine contenenti notevoli quantità di pigmento biliare, senza urobilina. Lievi alterazioni a carico del sangue.

Formulata, quando riesce possibile, la diagnosi di occlusione neoplastica del coledoco, resta a determinare la sede del tumore che produce l'ostruzione, se cioè esso è primitivo del coledoco, del pancreas o del duodeno. Dico subito che una tale diagnosi presenta enormi difficoltà, per cui credo di non errare dicendo, che soltanto la laparotomia esplorativa può permetterla, e non sempre, con sufficiente esattezza; tutti sanno, ad esempio, come sia difficile, direi quasi impossibile, distinguere, al solo esame macroscopico del pancreas, una forma di pancreatite interstiziale cronica, da un'affezione neoplastica. Fra un cancro primitivo del coledoco ed un cancro della testa del pancreas, soltanto l'esame delle feci e delle urine può fornire qualche elemento utile alla diagnosi, in quanto può svelare dei fenomeni di insufficienza della funzione pancreatica. Lo stesso si può dire per il carcinoma dell'ampolla di Vater, nel quale, oltre al deflusso della bile nell'intestino, è impedito anche quello del succo pancreatico; per di più, nel cancro ampollare, almeno nel periodo iniziale, si hanno delle alternative, spesso molto accentuate, di attenuazione e di recidive nell'intensità dell'ittero, che nel cancro del coledoco e della testa del pancreas segue invece uno sviluppo più lento, ma progressivo e senza oscillazioni. La sola differenza clinicamente rilevabile fra una ostruzione neoplastica del coledoco e dell'epatico è data dalla maggior rapidità ed intensità colla quale l'ittero si manifesta e dall'assenza di una dilatazione della cistifellea.

Mi sono trattenuto a dare queste nozioni, perchè rispondono alla solita domanda che il medico, e più ancora il chirurgo, rivolge a sè stesso, quando ha ultimato l'esame di uu ammalato che presenta la sintomatologia di un'occlusione biliare. Ricordo ancora, che nella pratica chirurgica la diagnosi della causa ostruente è sempre assai difficile, perchè gli ammalati cadono sotto l'osservazione del chirurgo, salvo casi rari, in uno stato molto avanzato della malattia, sia si tratti di cancro che di calcolosi, quando cioè la fisionomia clinica delle due affezioni presenta le maggiori somiglianze (ittero molto intenso, deperimento grave, fatti d'insufficienza epatica ecc.).

Oltre alle affezioni neoplastiche del pancreas e delle vie biliari, ve ne sono molte altre, le quali, accompagnandosi coll'ittero ed acolia, possono prestarsi ad errori diagnostici colla litiasi.

Vi sono lesioni infiammatorie croniche (periangiocoliti fibrose extraepatiche), da me già ricordate come la conseguenza di processi

di coledocite ulcerosa od ulcero-flemmonosa, che per la retrazione cicatriziale del connettivo neoformato, producono restringimenti od occlusioni dei dotti biliari; il tessuto connettivo di neoformazione reattiva può talora essere così abbondante, da simulare anche un tumore, il quale occupa per lo più il legamento epato-duodenale occludendo talvolta il forame di Winslow. Il coledoco può pure venire strozzato ed inginocchiato da briglie cicatriziali, che si sviluppano per processi infiammatorî reattivi nelle adiacenze di un'ulcera gastrica o duodenale; lo stesso esito può essere dovuto ad alterazioni infiammatorie od affezioni cistiche della testa del pancreas, ed eccezionalmente da un calcolo incuneato nel dotto di Wirsung.

Altre cause possibili di occlusione, per quanto assai più rare, sono le adeniti iperplastiche semplici, sifilitiche e tubercolari, delle linfoghiandole dell'epiploon gastro-epatico o le forme metastatiche (dallo stomaco, fegato, duodeno). Come cause eccezionali di ostruzione ricorderò quelle da parassiti (cisti da echinococco (Kehr, Saas), ascaridi (Bottelli, Ronchetti, Maiocchi ecc.), cisticerchi, da tumori benigni (polipi ed adenomi del coledoco) e da aneurismi dell'arteria epatica (Kehr, Alessandri).

Una sindrome che presenta una grande analogia con quella da occlusione calcolosa del coledoco, può essere data anche dalla sifilide epatica, dalle angiocoliti, dall'ascesso e dalle epatiti in genere; alcuni errori di diagnosi, in questo senso, che portarono esperti clinici e chirurghi a praticare una laparotomia, sono stati pubblicati (Girard, Marchand, Kehr, Quènu), e molti altri sono stati fatti e non resi di pubblica ragione.

Una discussione diagnostica differenziale fra tutte le forme descritte, esorbita dalla possibilità di una trattazione teorica e ciò a prescindere dal valore pratico ch'essa potrebbe avere. Si tratta per lo più di forme molto rare, talune eccezionali e quindi poco note nella loro sintomatologia, per cui la loro diagnosi deve essere, più che altro, affidata al fine intuito del clinico, che non allo studio di un quadro sintomatico da trattato.

Prima di ultimare l'argomento, ritengo opportuno intrattenermi ancora brevemente sullo studio clinico delle forme *di calcolosi del coledoco complicate a pancreatite* e più precisamente alla *pancreatite cronica*, che costituisce il tipo di gran lunga più frequente, la cui diagnosi assume, come vedremo, una speciale importanza dal punto di vista della cura chirurgica, sia nei riguardi della sua indicazione, che dell'indirizzo operativo.

Le modificazioni che la pancreatite cronica generalmente determina nel quadro clinico della occlusione calcolosa del coledoco, riflettono soprattutto l'ittero, il sintomo dolore e lo stato di nutrizione

dell'ammalato. L'ittero è generalmente più pronunciato, per quanto conservi ancora le sue caratteristiche intermittenze; il dolore ha sede di preferenza nella regione epigastrica, con irradiazione alla regione interscapolare ed alla spalla sinistra (Mayo Robson) e si localizza, colla pressione, nella zona coledoco-pancreatica (Chauffard), dove qualche volta, può, colla palpazione, essere avvertito un " tumore „ o meglio una durezza o resistenza mal definita, che trasmette l'impulso aortico, immobile, non spostabile od in grado appena sensibile. Sopra trentasei casi, il Deaver avrebbe trovato diciasette volte il dolore localizzato all'epigastrio, quindici al disotto dell'arco costale destro, una volta sotto l'arco costale sinistro, due volte nella regione lombare ed una sola volta un dolore diffuso ai quadranti superiori dell'addome; sempre secondo il Deaver, l'insorgenza del dolore non presenta alcuna relazione, sia coi pasti che colla qualità degli alimenti ingeriti; il vomito sarebbe più frequente che nella calcolosi semplice. Il dimagramento che subisce l'ammalato è assai più accentuato e più rapido che nella occlusione calcolosa semplice e può arrivare alla cachessia grave, come nelle occlusioni neoplastiche; secondo Chauffard sarebbe questo uno dei segni più importanti, data la sua costanza, di una pancreatite associata alla litiasi.

Tutti questi sintomi, rilevabili all'esame clinico, non sono però sufficienti a caratterizzare la pancreatite; è soltanto la constatazione dei perturbamenti funzionali della ghiandola, rilevabili specialmente coll'esame delle feci e delle urine, che può fornire dei dati positivi per formulare la diagnosi. Le feci sono abbondanti, molli, a reazione alcalina o neutra, fetide per la putrefazione subìta dagli albuminoidi non digeriti (1); contengono una notevole quantità di materie grasse, circa i $^2/_3$ dei grassi ingeriti (Gaultier), in gran parte non trasformati, costituiti cioè, nella proporzione variabile dal 70 all'80 %, da grassi neutri, con scarsissimi acidi grassi e saponi (2). Vi si osservano pure i segni di una limitata digestione degli albuminoidi, e specialmente del tessuto muscolare, le cui fibre si trovano non modificate, spesso in gran numero, all'esame microscopico (creatorrea); secondo Gaultier, l'azoto totale vi è notevolmente aumentato nelle proporzioni variabili dal 26 al 33 %. Il dosaggio dei grassi e dei loro prodotti di scomposizione assume quindi, dal punto di vista diagnostico, una grande

---

(1) È bene praticare l'esame delle feci dopo la somministrazione di un pasto di prova, composto di albuminoidi, grassi ed idrati di carbonio (pane, burro e latte) preceduta e seguita, secondo i consigli di Gaultier, dall'ingestione di centg. 20 di polvere di carminio.

(2) La grande abbondanza di grassi neutri è dovuta alla mancanza od insufficiente secrezione del succo pancreatico, che contiene appunto un fermento lipolitico (steapsina), che scompone il grasso neutro in glicerina ed acidi grassi, i quali formano dei saponi neutri cogli alcali che incontrano nell'intestino.

importanza pratica, che purtroppo non è ancora riconosciuta come dovrebbe; secondo lo Zoia, un'alta percentuale di saponi acidi nelle feci depone per una lesione del solo coledoco; la loro assenza o scarsità, anche colla prevalenza degli acidi grassi, sui grassi neutri, sarebbe l'indice sicuro di una lesione pancreatica. Lo studio della utilizzazione degli idrati di carbonio non ha importanza pratica, in quanto dà dei risultati molto variabili e quindi incerti riguardo alla loro valutazione.

Per quanto riguarda le urine, generalmente non subiscono sensibili modificazioni; la presenza del glucosio è molto rara, per il fatto che la pancreatite cronica nella litiasi è quasi costantemente localizzata alla testa, e quindi non compromette, che molto parzialmente od affatto, la secrezione interna dell'organo; così pure raramente si riscontra acetonuria e lipuria.

La reazione di Cammidge (1) che suscitò nei primi tempi della sua applicazione clinica tanto entusiasmo, ha perduto attualmente molta della sua importanza, perchè non è stata riconosciuta costante, nè specifica delle lesioni pancreatiche; attualmente i più le attribuiscono ancora una certa importanza, se positiva (Kehr, Chauffard, Zoia, Jsaia, Goodman, Mayo Robson) e se in accordo coi sintomi clinici e coi risultati dell'esame delle feci; altri invece le negano ogni importanza pratica (Sorrentino, Gaultier, Ham, Cleland, Deaver). La vecchia prova del salolo (Sahli), relativa all'assenza nelle urine di acido salicilico o di fenolo, dopo la sua ingestione, per il mancato suo sdoppiamento, normalmente operato dal succo pancreatico nell'intestino, dà risultati troppo incostanti ed ha perduto quindi anch'essa molto del suo valore.

Riassumendo si può quindi concludere, che la diagnosi di litiasi complicata a pancreatite cronica può essere sospettata quando l'ittero è particolarmente intenso, pur mantenendo il suo carattere di intermittenza, le condizioni di nutrizione dell'ammalato sono molto gravemente compromesse e quando esiste un dolore fisso, costante, alla pressione nella regione coledoco-pancreatica; soltanto la presenza di una tumescenza o di una resistenza nella sede anatomica del pancreas, o la dimostraziona di fenomeni d'insufficienza, fornita dalle ricerche ricordate e specialmente dal dosaggio dei grassi nelle feci, possono permettere di formulare una diagnosi positiva.

---

(1) Il Cammidge ritiene, che dalla distruzione del tessuto adiposo che si determina, in grado più o meno accentuato, nelle infiammazioni pancreatiche, si produca della glicerina che entra in circolo e viene eliminata colle urine. La sua reazione si basa sulla trasformazione *in vitro* della glicerina in glicerosi, per mezzo di un acido minerale forte (acido cloridrico concentrato); la combinazione della glicerosi colla fenilidrazina, determina la formazione di un precipitato cristallino fioccoso, giallo chiaro, la cui dissoluzione più o meno rapida, operata dall'aggiunta di acido solforico, fornisce il criterio diagnostico nel senso di una pancreatite acuta o di una pancreatite cronica.

Da questa breve esposizione, colla quale, basandomi anche sulla mia esperienza, ho cercato di riassumere tutte quelle nozioni diagnostiche che maggiormente possono interessare il chirurgo, la diagnosi di calcolosi del coledoco, benchè molto spesso assai delicata, può essere possibile nella grande maggioranza dei casi, quando però non si trascuri un'analisi diligente e ripetuta di tutti i sintomi, e specialmente di quelli relativi al decorso della malattia; l'anamnesi è quella che spesso fornisce i dati più importanti e che, non raramente, può da sola determinare la diagnosi.

Quando sussistono dei dubbi che non possono essere risolti anche colle ricerche più complete, e quando le condizioni dell'ammalato lo permettono, è sempre bene risolversi e presto, per una laparotomia esplorativa, che non raramente si trasforma in curativa, con ottimi risultati.

La *calcolosi dell'epatico* si manifesta con fenomeni perfettamente uguali a quelli della litiasi del coledoco, per cui la diagnosi clinica differenziale non è possibile.

CAPITOLO V.

La cura chirurgica della litiasi biliare

1. - Indicazioni operatorie generali.

Lo sviluppo, veramente meraviglioso, assunto dalla chirurgia biliare ed il perfezionamento continuo della sua tecnica e dei suoi risultati, dovuto all'opera comune ed incessante dei più insigni chirurghi contemporanei, fra i quali spiccano principalmente i nomi di Kocher, Körte, Kehr, Riedel, Czerny e Kümmel in Germania, di Terrier, Quénu, Lejars, Hartmann, Tuffier in Francia, di Mayo Robson, Abbe, Moynihan, Bland Sutton e W. Mayo in Inghilterra ed America, di Loreta, d'Antona, Durante, Carle, Novaro, Alessandri, Tusini, D'Urso, ecc. in Italia, hanno determinato un mutamento radicale nell'indirizzo terapeutico della litiasi biliare, che dal dominio il più assoluto della medicina è passato, in un breve volgere di anni, a costituire uno dei più brillanti capitoli della chirurgia viscerale. Per dare un'idea della rapidità di questo mutamento, mi basti ricordare che lo Chauffard, attualmente uno dei più grandi ammiratori della chirurgia biliare, non esitava a sostenere, ancora nel 1901, " che non dovrebbe esistere una cura chirurgica della colelitiasi „. Ad onta di questo e malgrado la infinita serie di lavori pubblicati, relativi a numerosissimi atti operativi, che hanno permesso di colpire *in vivo* la litiasi biliare in tutte le sue fasi di evoluzione e di conoscerne esattamente tutte le possibili complicazioni, la questione delle indicazioni operative e della scelta del metodo costituisce ancora un argomento di continue discussioni; l'antagonismo fra medici e chirurghi, per quanto meno vivo di un tempo, non è ancora definitivamente composto, e fra i chirurghi non può ancora dirsi raggiunto un perfetto accordo.

Le cause di questo dissidio, a prescindere da quelle d'indole generale che si oppongono alla tanto invocata collaborazione fra

medici e chirurghi, sono molteplici. La litiasi biliare, sostengono i medici, è, nella grande maggioranza dei casi, una malattia passibile, di guarigione con una adatta cura interna od anche spontaneamente, o per lo meno suscettibile di lunghi periodi di latenza, che corrispondono, agli effetti pratici, ad una guarigione clinica. I chirurghi invece, che generalmente non vedono che i casi molto gravi, considerano la litiasi come molto più pericolosa e non curabile che con metodi radicali, come quelli offerti dalla chirurgia. Una così profonda differenza di giudizio dipende, più che altro, dalle diverse impressioni soggettive che gli uni e gli altri ricevono dagli ammalati che sono soliti avere in cura, e realmente, riguardo alla loro gravità, ben diverso è il concetto che un medico può farsi della calcolosi epatica raccogliendo le sue osservazioni nella sua pratica privata od in una stazione balneare, piuttosto che in un reparto chirurgico! Una seconda ragione di disaccordo è dovuta al fatto, che i medici sono soliti considerare una operazione sulle vie biliari come assai più complessa e pericolosa di quanto non sia realmente, e quindi da riservare ai casi di assoluta necessità, convinzione che trova la sua spiegazione, sia nel loro quasi abituale assenteismo agli interventi chirurgici, ai quali affidano la sorte dei loro ammalati, sia al fatto, che non sempre l'operazione viene eseguita da mani abbastanza abili da garantire quei successi operativi, che siamo soliti leggere nelle statistiche dei chirurghi più valenti.

L'incertezza sulle indicazioni operative regna anche fra gli stessi chirurghi, fra i quali, come è avvenuto per l'appendicite, il trattamento della colelitiasi è soggetto alle stesse discussioni ed intransigenze; gli uni difendono energicamente l'intervento precoce, sistematico, non appena è possibile stabilire la diagnosi di calcolosi epatica, gli altri, oramai molto ridotti di numero, lo vorrebbero riservare esclusivamente alle forme più gravi o che offrono carattere d'urgenza. Fra queste due opposte opinioni, una terza, che, almeno in Europa, raccoglie attualmente il maggior numero di aderenti, considera come neccessariamente passibili di un intervento, non soltanto le forme gravi che si impongono come una indicazione vitale, ma anche quelle più comuni, ad andamento cronico, che per il persistere ed il frequente ripetersi dei disturbi dolorosi, oltre al presentare una minaccia continua di complicazioni gravi, talora fulminee, compromettono più o meno gravemente le condizioni di salute di un individuo o lo costringono a gravi limitazioni nell'esplicazione delle sue attività fisiche ed intellettuali.

Tutte queste incertezze e controversie nel fissare i giusti limiti entro i quali debbono mantenersi la terapia medica e la cura chirurgica e che trasportate dal campo della discussione teorica in

quello della pratica, si risolvono in un danno palese, facilmente constatabile, all'interesse degli ammalati, ritengo possano e debbano trovare una sicura base d'accordo, non tanto nella esatta conoscenza delle manifestazioni cliniche della malattia, quanto in quella delle sue lesioni anatomo-patologiche e della sua patogenesi.

È opinione ancora molto diffusa, specialmente fra i medici pratici, che i calcoli rappresentino l'elemento essenziale della litiasi e la causa di tutte le sue complicazioni e manifestazioni cliniche, per cui lo scopo che generalmente si propone la medicina interna, e che è stato perseguito, per molti anni, anche dal trattamento chirurgico, è quello di ottenere la loro espulsione o la loro dissoluzione. Ora, il principio fondamentale che emerge inoppugnabile dallo studio della patogenesi e dell'anatomia patologica e che spero di aver potuto dimostrare chiaramente in questo mio lavoro, è ben diverso: sia che si tratti di calcolosi asettica, che di calcolosi infiammatoria, il calcolo non costituisce mai la causa, ma rappresenta soltanto una conseguenza, un sintomo della malattia, i cui fattori patogenetici dominanti sono, nel primo caso la stasi ed un coefficiente diatesico, con tutta probabilità identificabile con un alterato ricambio della colesterina, e nel secondo la stasi e l'infezione delle vie biliari. Il calcolo di colesterina ed i calcoli infiammatorî, quando l'infezione è spenta o molto attenuata, si comportano come corpi estranei, latenti ed innocui, salvo poche eccezioni nelle quali possono determinare complicazioni di origine meccanica; soltanto quando esistono dei processi infiammatorî in evoluzione acuta, subacuta o cronica, la litiasi si trasforma da latente in malattia manifesta ed incombe colla minaccia di tutte le sue complicazioni. Perciò, una terapia, sia medica che chirurgica, che si limitasse alla semplice rimozione o distruzione dei calcoli, senza provvedere a migliorare le condizioni di circolazione biliare ed a guarire o mitigare il processo infiammatorio, sarebbe irrazionale e senza scopo; avrebbe cioè puramente il valore di una cura sintomatica (Aschoff, Kehr, Körte, Chauffard, Naunyn, Renvers ecc.). Dati questi concetti fondamentali, fondati su solide basi scientifiche e sui quali ritengo non sia più possibile oggi sollevare serie obbiezioni, appare subito evidente la grande superiorità del trattamento chirurgico sulla terapia medica, la quale, se con una certa frequenza, che è necessario riconoscere, può ottenere una latenza del processo morboso, corrispondente ad una buona guarigione clinica, ben più raramente, vorrei dire in via eccezionale, può pretendere di ottenere una guarigione anatomica definitiva.

È noto infatti quanto poco può dare la medicina interna quando si tratta di favorire l'espulsione dei calcoli e di restituire la pervietà delle vie biliari, ad onta dei numerosi colagoghi e solventi

di cui può disporre e che costituiscono un vero arsenale di specialità (1) e quanto limitati siano i suoi mezzi, atti ad eliminare l'infezione, malgrado sia spesso favorita, nel suo compito, dalla grande tendenza naturale della litiasi alla latenza, talvolta definitiva. Il riconoscimento dell'impotenza terapeutica della medicina, non soltanto nelle forme acute gravi, purulente e gangrenose, ma anche in molte forme di colecistite cronica recidivante e particolarmente nelle occlusioni croniche del coledoco, non è mancato in questi ultimi anni da parte dei clinici più autorevoli, e specialmente di quelli che hanno legato il loro nome allo studio della calcolosi (Naunyn, Ewald, Chauffard, Gilbert, Cardarelli, Grocco ecc.). Purtroppo però, nel campo pratico ciò non è avvenuto come invece sarebbe stato logico attendersi o per lo meno sperare; abitualmente, almeno da quanto mi risulta dalla mia pratica personale, gli ammalati di litiasi vengono ancora inviati al chirurgo in condizioni generalmente gravi, con colecistiti acute suppurate, ascessi pericolecistici, occlusioni croniche del coledoco, con angiocolite grave diffusa, epatite e grave deperimento organico, dopo un lungo trattamento medico, applicato e protratto oltre i limiti delle sue risorse; è curioso invece il fatto, che accanto a queste forme gravi vengono invece affidate, con assai maggiore facilità, al trattamento chirurgico, le forme di idrope della cistifellea, le quali, come vedremo, non costituiscono che una indicazione operatoria relativa, in quanto sono le forme meno pericolose di colecistite e che non danno generalmente altri disturbi, che quello della presenza di un " tumore „ mobile nella cavità addominale.

Questi errori di indicazione, ancora frequenti, sono dovuti al fatto, che generalmente, nello stabilire l'indirizzo terapeutico, viene presa in considerazione soltanto la sintomatologia della malattia, senza alcun riguardo alla patogenesi dei sintomi ed al tipo di lesione ai quali essi possono corrispondere. Ora, la così detta diagnosi anatomo-patologica, sulla quale ho tanto insistito trattando della diagnosi specifica delle varie forme di colelitiasi, e che solo si può formulare sulla guida di precise nozioni patogenetiche ed anatomo-patologiche, costituisce invece il vero criterio fondamentale e scientifico di una razionale indicazione terapeutica, sia essa medica o chirurgica. Un medico, il quale, visitando un ammalato di colecistite, sofferente da molto tempo di crisi dolorose, con febbre e deperimento organico progressivo, palpa una tumescenza costantemente dolente, a limiti poco distinti, nella regione cistica e si prospetta il quadro anatomo-patologico ed istologico di una colecistite recidivante ulcerosa od ulcero-flemmonosa in evoluzione o nel

(1) Vedi pag. 158 quanto si riferisce alla solubilità dei calcoli biliari.

periodo di stato, al quale la fenomenologia clinica può corrispondere, non può esitare a consigliare immediatamente, oserei quasi dire ad imporre un intervento chirurgico; il caso invece di un ammalato che non presenta altra manifestazione all'infuori della presenza di una cistifellea voluminosa, a pareti tese, indolente, molto mobile, riferibile ad una forma di idrope calcoloso, il quale, dal punto di vista anatomo-patologico, rappresenta uno stato di guarigione, spesso definitiva, di una pregressa colecistite subacuta o cronica, non costituisce che una indicazione chirurgica relativa, in considerazione dei disturbi o della semplice preoccupazione che può dare al paziente la presenza di un " tumore addominale „ e dell'eventualità di future recidive infiammatorie o della possibilità dello sviluppo di un carcinoma.

Il quadro anatomo-patologico di una occlusione calcolosa cronica del coledoco, anche se di data recente, non può assolutamente lasciare adito a dubbi nella scelta; basta pensare, più che al calcolo, all'esistenza di una infezione biliare, alle alterazionî cui il fegato va fatalmente soggetto in questi casi e ad una eventuale complicazione pancreatica, lesioni che un accurato studio della sindrome clinica può, non solo permettere di diagnosticare, ma anche di valutare, entro certi limiti, nella loro entità, per abbandonare ogni speranza nella terapia medica ed affidare, al più presto, l'ammalato al chirurgo.

Sia che si tratti di una calcolosi delle vie biliari accessorie o del coledoco, non bisogna mai attendere, per intervenire chirurgicamente, che si sia sviluppato un processo di angiocolite diffusa e che la cellula epatica già sia stata compromessa nelle sue funzioni; un atto operativo, in queste condizioni, può bensì salvare momentaneamente la vita dell'ammalato, ma non restituirgli la salute, poichè assolutamente insufficiente a guarire completamente un fegato così alterato da dare sintomi di deficienza funzionale; una cirrosi biliare, ad esempio, potrà venire arrestata nel suo sviluppo, ma non potranno mai venire completamente riparati i danni da essa determinati.

L'errore dell'attesa, anche nelle forme oggi comunemente riconosciute di pertinenza chirurgica, è purtroppo uno dei più frequenti, in quanto vi concorrono due cause difficilmente eliminabili; l'abituale riluttanza istintiva dell'ammalato ad affidare le sue sorti ad un atto operativo, e la speranza, molto radicata anche in valentissimi medici, di una guarigione spontanea. Ora, che una occlusione calcolosa cronica del coledoco ed una colecistite recidivante ulcero-flemmonosa, con pericolecistite, possano clinicamente ed in certo qual modo anche anatomicamente guarire, è una eventualità che nessuno può negare; i calcoli occludenti il coledoco possono venire

eliminati attraverso le vie naturali od una fistola bilio-intestinale, l'infezione spegnersi od attenuarsi in seguito al ristabilito deflusso della bile infetta attraverso le vie biliari ridivenute completamente pervie; nella litiasi vescicolare, la cistifellea, in preda a processi infiammatorî ulcerativi e flemmonosi può evolvere verso la riparazione cicatriziale fino alla sua atrofia completa ed alla calcificazione totale delle sue pareti, con bloccamento dei calcoli in essa contenuti, si può avere cioè una cistifellea che si esclude spontaneamente dalla circolazione biliare o si distrugge da sè, quasi realizzando una colecistectomia spontanea. Tutte queste possibilità, come ho più volte ricordato, sono state sicuramente dimostrate dai reperti anatomo-patologici; ma quando si pensa alla pochissima frequenza colla quale possono realizzarsi, ai pericoli gravi ed incessanti dei quali è seminato il penoso decorso di queste guarigioni spontanee, e si considerano le gravi e continue sofferenze che deve sopportare l'ammalato che ad esse si affida, non si può fare a meno di concludere, che l'attesa è di gran lunga più pericolosa di una operazione. È questa una concluzione, non soltanto razionale, ma che si impone come una legge che non soffre eccezioni.

Bastano queste poche considerazioni a dimostrare, come una chiara e precisa conoscenza della patogenesi possa servire a dirimere ogni dubbio circa gli scopi che, da un punto di vista generale, deve prefiggersi e cercare di raggiungere, naturalmente nei limiti del possibile, la terapia della litiasi, e come la diagnosi anatomo-patologica, interpretata, caso per caso, attraverso alla sintomatologia, costituisca una guida preziosa e sicura per fissare i limiti d'azione fra il trattamento medico e quello chirurgico. La razionalità di questi concetti fondamentali è così evidente, che vi è da meravigliarsi come ancora non si sia su di essi raggiunta una uniformità di vedute.

Riguardo al trattamento chirurgico, l'elemento che deve essere preso in massima considerazione è l'infezione, la quale, come abbiamo visto, domina tutto il decorso clinico e l'evoluzione anatomo-patologica della malattia; il coefficiente diatesico rimane di assoluta pertinenza della medicina interna, alla quale spetta ancora il compito di definirlo con quella precisione necessaria per poterne stabilire la cura causale.

Secondo alcuni chirurghi, come ho già accennato, tutti i casi di litiasi devono essere operati non appena è possibile formularne la diagnosi (W. Mayo, Winirwarter, Mayo Robson, Riedel, Brüning, Moynihan, Lejars, Margarucci, Fowler, d'Arcy Powee, Heidenhain ecc.) in quanto la precocità dell'intervento costituisce la miglior garanzia di successo *quoad vitam et quoad valetudinem*. Le ragioni da essi messe in campo, malgrado siano teoricamente molto suggestive, mi

sembrano in pratica altrettanto discutibili. Con un intervento precoce, essi dicono, si evitano tutte le complicazioni immediate e lontane della calcolosi, malattia le cui previsioni, come è noto, sono tanto incerte e difficili, quali il ripetersi degli accessi, le complicanze infettive, la migrazione e l'incuneamento dei calcoli nel coledoco, le gravi alterazioni del fegato, i processi infiammatorî del pancreas ecc. ecc., ed il cancro della cistifellea, delle vie biliari e del fegato, dei quali sono noti e dimostrati, almeno clinicamente, i rapporti eziologici colla litiasi. Il Riedel sostiene categoricamente e da anni la necessità di operare quando la malattia è ancora limitata alla cistifellea, prima che abbia ad interessare le vie profonde, e possibilmente non appena passa dallo stato di latenza a quello di malattia clinicamente manifesta e cioè al primo attacco infiammatorio; è assai più facile ed assai meno pericoloso, egli sostiene, asportare una cistifellea poco alterata, libera da aderenze, che praticare una coledocotomia od aggredirla quando è in preda a gravi processi infiammatorî, che obbligano il chirurgo ad operazioni molto indaginose ed espongono l'ammalato ai pericoli di complicazioni settiche, talvolta irreparabili.

Il Moynihan spinge il suo interventismo all'estremo, quando propone di comprendere, nelle indicazioni operative, anche le cosidette forme *fruste* che si manifestano con disturbi gastrici o con semplici gastralgie. Tutto questo mi sembra realmente eccessivo e non sempre rispondente alle esigenze della pratica ed al dovere imprescindibile, che si impone al chirurgo, di un coscienzioso bilancio preventivo fra i vantaggi ed i danni eventuali, spesso imprevedibili, di un atto operativo, bilancio che va stabilito su dati di fatto positivi e non su dei principi teorici, ai quali non sempre è estraneo l'apprezzamento soggettivo, nel caso speciale troppo spesso basato sul concetto, più o meno esatto, dell'abilità tecnica personale.

In primo luogo non bisogna dimenticare, che la litiasi è una malattia la quale generalmente comporta una prognosi abbastanza benigna, data la sua naturale tendenza alla latenza, spesso definitiva, e che solo nel 20-30% dei casi (Kehr, Körte, Chauffard) evolve verso quelle complicazioni che l'intervento precoce, nel senso di Riedel e di Moynihan, dovrebbe evitare; volendo operare tutti i casi indistintamente, in base alla semplice diagnosi di litiasi, si correrebbe il rischio di praticare degli interventi inutili nel 70-80% circa dei casi (Kehr). D'altra parte, come giustamente osserva il Körte, non è possibile alla prima manifestazione clinica di una colecistite prevedere quale potrà essere il suo ulteriore decorso, per cui, almeno un certo periodo di osservazione dell'ammalato si impone come una regola doverosa, prima di decidere un indirizzo terapeutico; la così detta aspettazione a mano armata, che costituisce da tempo una legge

chirurgica per tutte le altre affezioni infiammatorie, mi pare possa essere adottata anche per la calcolosi epatica. A questo riguardo si deve pure considerare, che la diagnosi di colecistite, al suo primo apparire, non è sempre facile, e che la così detta diagnosi precoce di forma *frusta,* sulla quale tanto insiste il Moynihan, costituisce spesso in pratica un desiderio inattuabile; è ben difficile che un individuo, il quale soffre ad intermittenza di disturbi gastrici, caratterizzati da facili nausee, da un senso di peso all'epigastrio o di intolleranza per certi cibi, ricorra subito all'opera del medico e tanto meno di un chirurgo, e qualora lo facesse, non so davvero quanti chirurghi si sentirebbero di concludere per una colecistite calcolosa, con tanta sicurezza da assumersi la responsabilità di consigliare una laparotomia.

La possibilità dello sviluppo di un carcinoma, non ritengo possa costituire, per sè stessa, una indicazione sufficiente per un intervento preventivo, quale vorrebbe essere una operazione precoce; in primo luogo, i rapporti fra cancro e litiasi biliare sono, come abbiamo visto, ancora molto oscuri e la loro associazione, se dobbiamo giudicare dalle statistiche, non è poi così frequente da destare un allarme tanto grave da sottoporre un ammalato ad una colecistectomia preventiva. Se in moltissimi casi di carcinoma delle vie biliari vennero trovati dei calcoli, assai più raramente, almeno da quanto risulta dalle migliori statistiche operative, il cancro venne trovato in ammalati che si sono assoggettati ad una operazione per calcolosi e quindi, almeno nella grande maggioranza dei casi, dopo un lungo periodo di tempo dall'inizio della malattia; il Kehr, in 2307 operazioni l'avrebbe riscontrato soltanto nel 2% dei casi. D'altra parte, nell'anamnesi degli ammalati di carcinoma biliare, nei quali al tavolo operatorio od all'autopsia si trovano dei calcoli, molto spesso non si riesce a riscontrare alcun sintomo di una forma di calcolosi pregressa, ciò che sta a dimostrare come il cancro possa di frequente complicare una forma di calcolosi latente e quindi clinicamente non diagnosticabile.

Oltre a tutte queste considerazioni d'indole clinica ed anatomopatologica, ne esistono altre, meno scientifiche, ma di grande valore pratico. Una operazione sulle vie biliari, anche se praticata nelle migliori condizioni, presenta sempre dei pericoli, spesso indipendenti dall'atto operativo (polmonite, embolia), e quando si devono formulare delle indicazioni chirurgiche, le quali devono servire alla generalità dei medici e dei chirurghi, non bisogna basarsi soltanto sulle cifre di mortalità riportate nelle statistiche degli operatori più valenti e particolarmente specializzati in chirurgia biliare, ma è necessario considerare, che non tutti hanno la stessa abilità tecnica e

che non tutti gli ammalati possono ricorrere all'opera di coloro che la posseggono in sommo grado. Le cifre di mortalità del 0,75% del 0,2% che risultano dalle statistiche più recenti di W. Mayo e di Witzel, relative agli interventi precoci, non costituiscono certamente una percentuale fissa, che si possa pretendere dalla generalità dei chirurghi.

Il concetto di voler considerare, dal punto di vista del trattamento chirurgico, la colelitiasi alla stessa stregua dell'appendicite, nel senso di intervenire nelle prime 24 ore dall'inizio clinico del primo attacco, non mi sembra molto convincente; malgrado le evidenti analogie cliniche ed anatomo-patologiche fra le due malattie, non credo si possa paragonare, riguardo alla gravità delle conseguenze postume ed immediate, una prima crisi appendicolare con una prima colica epatica. La perforazione e le complicanze settiche peritoneali, che si verificano nell'appendicite, sono di gran lunga più frequenti che nella colecistite, la quale, quasi eccezionalmente, evolve verso la forma gangrenosa o purulenta, nel mentre la tendenza alla latenza è assai minore per un processo infiammatorio appendicolare, che non per una infiammazione della cistifellea; oltre a ciò, una appendicectomia è assai più facile e meno pericolosa, riguardo agli esiti immediati, di una colecistectomia.

Per tutte queste considerazioni non credo che l'intervento precoce si possa accettare senza molte riserve; soltanto un operatore che dispone di una grande preparazione ed abilità tecnica, che gli possano assicurare dei costanti successi, può permettersi di seguire delle indicazioni così eccessivamente chirurgiche.

Il concetto fondamentale sul quale oggi conviene la grande maggioranza dei chirurghi e dei clinici più autorevoli, è assai meno eccessivo e più rispondente alle attuali cognizioni cliniche ed anatomo-patologiche della malattia, nonchè alle esigenze della pratica; la sola diagnosi generica di calcolosi non è sufficiente a costituire una indicazione, ma vi occorrono altri elementi di giudizio, desunti dal suo decorso e dalla sua diagnosi specifica di forma, per cui il trattamento chirurgico deve, in tesi generale, trovare la sua precisa indicazione soltanto in quelle forme nelle quali la terapia medica può, a *priori*, essere giudicata impotente ed in tutti i casi nei quali si dimostra assolutamente incapace ad ottenere dei manifesti miglioramenti od anche appena insufficiente. Nel primo caso, l'intervento chirurgico è imposto da *indicazioni assolute*, che spesso rivestono anche carattere d'urgenza, rappresentate dalle ben note forme di *colecistite acuta* (purulenta e gangrenosa), dall'*empiema acuto e cronico della cistifellea*, dagli *ascessi pericolecistici*, dalle *angiocoliti diffuse, acute e croniche*, dalla *perforazione delle vie biliari accessorie*

e principali, dall'*occlusione cronica del coledoco, di lunga durata,* e da quei casi nei quali è giustificato il sospetto diagnostico di un carcinoma concomitante; nel secondo caso si tratta di *indicazioni relative,* rappresentate, dal punto di vista anatomo-patologico, dalle *colecistiti croniche recidivanti,* dall'*occlusione acuta del coledoco,* dalla *pericolecistite adesiva.* Ecco brevemente riassunte le indicazioni sulle quali, ad eccezione di qualche lieve divergenza, si accordano il Kehr, Körte, Bergmann, Goldammer, Czerny, Schlesinger, Riemann, Brüning, Heidenhain, Bland Sutton, Terrier, Gosset, Quénu, Faure, Poggi, Alessandri, D'Urso, Tusini, Muscatello, Carle, Rossi ecc. fra i chirurghi, e Naunyn, Chauffard, Gilbert, Grocco, Cardarelli ecc. fra i clinici.

Riguardo alle *indicazioni assolute,* la necessità del trattamento chirurgico non ha certo bisogno di speciali dimostrazioni, in quanto la medicina interna ha già confessato, per parte dei clinici più autorevoli, la sua completa impotenza. Dove invece si può discuterne l'opportunità e dove può sorgere qualche divergenza, specialmente riguardo al momento dell'intervento, è sulle indicazioni che ho ricordate come " *relative* „.

La colecistite calcolosa cronica recidivante, che rappresenta la forma più frequente, può, come ho già ricordato, evolvere spontaneamente verso la guarigione anatomica definitiva e può, anche con maggior frequenza, concedere all'ammalato, sotto l'influenza di cure mediche bene applicate, dei periodi di latenza talvolta abbastanza lunghi; ma la prima eventualità è molto rara e l'attenderne la realizzazione attraverso al ripetersi di crisi dolorose od al persistere di continue sofferenze, anche volendo prescindere dai pericoli incessanti di gravi complicazioni, non rappresenta certo un concetto terapeutico che possa meritare la qualifica di razionale; d'altra parte, la latenza, la quale esige delle cure continue e diligenti, corrisponde soltanto, almeno nella grande maggioranza dei casi, ad una guarigione clinica temporanea, della quale non si può mai giudicarne, nè il grado, nè la possibile durata. L'osservazione di ammalati di colecistite cronica, che trascinano da anni la vita in una alternativa continua di periodi di calma e di relativo benessere, con crisi dolorose violente e lunghi periodi di sofferenze, malgrado le cure più adatte e costanti, è troppo frequente perchè si possa fare sulla latenza un serio affidamento. Lo studio istologico delle cistifellee asportate al tavolo operatorio, a distanza anche di parecchi anni dal primo attacco infiammatorio, ed i risultati dell'esame batteriologico del loro contenuto, dimostrano, in modo molto convincente, che una cistifellea cronicamente infiammata è sempre un organo profondamente alterato, il quale costituisce un focolaio permanente d'infezione, soggetto ad oscillazioni di attenuazione e di

esaltamenti di virulenza. Le ulcerazioni anfrattuose della mucosa, le quali caratterizzano la colecistite ulcerosa recidivante e che si approfondano nello spessore della parete cistica, le invaginazioni epiteliali ramificate, conosciute colla denominazione di canali di Luschka, formano dei recessi nei quali si annidano tenacemente i germi dell'infezione; i processi ulcerativi ad evoluzione lenta, ma progressiva e gli ascessi miliari intraparietali, spesso numerosi e confluenti, che distinguono le forme ulcero-flemmonose croniche, costituiscono una minaccia costante di perforazione o di propagazione del processo infiammatorio agli organi vicini. Ora, la guarigione definitiva, anatomica, di queste lesioni infiammatorie dalla cui evoluzione dipendono tutte le manifestazioni cliniche della colecistite cronica, non credo possa essere ottenuta, se non in casi eccezionali, sia dalla terapia idrominerale, sia colla somministrazione di salicilici e di urotropina e tanto meno dall'uso di colagoghi o di solventi dei calcoli. Nella migliore delle ipotesi, il trattamento interno potrà agevolarne il lentissimo processo di riparazione, ottenendo una attenuazione del processo infettivo, ma non mai raggiungere la sterilizzazione completa di una cistifellea infiammata, che a stento e non sempre si ottiene anche colla colecistostomia; finchè vi persistono vitali e coltivabili i germi della suppurazione, come purtroppo si verifica nella grande maggioranza dei casi, anche dopo cure diligenti e protratte per anni, persiste il pericolo di recidive, la cui frequenza e gravità non è possibile prevedere. Mi riferisco, a questo proposito, ai risultati degli esami istologici e batteriologici relativi ai casi da me studiati e riportati nel capitolo che tratta del « microbismo nella litiasi ».

Per tutte queste considerazioni, fondate su dati di fatto ineccepibili e facilmente controllabili, non esito a ritenere, che nelle colecistiti croniche recidivanti, che pure non rappresentano una indicazione assoluta, il trattamento chirurgico debba essere considerato come una regola, non appena clinicamente si dimostri, che le crisi ed i disturbi dolorosi, colle loro tristi ripercussioni sull'economia generale dell'organismo, resistono ad un adatto e metodico trattamento interno. Alcuni autori considerano come un buon criterio clinico per giudicare dell'opportunità o meno di un intervento, il numero degli accessi colici, in quanto corrispondono ad altrettante recidive del processo infiammatorio; dopo tre, quattro crisi dolorose, sostiene il Kader, l'operazione deve essere considerata come necessaria. Tale concetto non mi sembra molto razionale, nè rispondente a quanto si suole osservare nella pratica clinica; vi possono infatti essere delle forme lievi di colecistite sierosa, che decorrono con crisi frequenti, di lieve entità, e che si dileguano

rapidamente, senza lasciare alcun disturbo e talora definitivamente, dopo essersi ripetute dieci, venti volte in un mese, nel mentre ve ne sono altre con crisi dolorose molto rare, ma violente, accompagnate da ittero e febbre, che lasciano residuare degli stati dolorosi persistenti nella regione epatica, accompagnati a disturbi gastroenterici, con lento e progressivo decadimento dell'organismo; è evidente come nel primo caso un intervento chirurgico sia assai meno indicato che non nel secondo.

Per queste considerazioni, che si potrebbero moltiplicare coll'esposizione di molti esempi pratici, ritengo non si possano stabilire delle norme fisse, le quali si adattino a tutti i casi; ogni ammalato di colecistite cronica presenta le sue indicazioni, allo stesso modo che molto spesso costitituisce un caso a sè dal punto di vista della sintomatologia. Come regola generale, il ripetersi continuo di crisi violente, specialmente accompagnate da febbre con brividi e da ittero, gli stati dolorosi persistenti, associati a disturbi della funzionalità gastroenterica, ribelli a qualsiasi trattamento, ed in special modo il dimagramento e il decadimento delle energie fisiche e psichiche dell'ammalato, sono tutte condizioni che non devono far esitare il medico a consigliare con insistenza un atto operativo. Per quanto riguarda le forme di idrope della cistifellea, trattandosi, come più volte ho ripetuto, di una forma, che dal lato anatomo-patologico può considerarsi come uno stato di guarigione, spesso definitiva, la sua asportazione è assai meno necessaria, che quella di una cistifellea cronicamente infiammata; essa può trovare la sua indicazione, per quanto relativa, quando assume grandi proporzioni o costituisce un grosso " tumore „ mobile nella cavità addominale, che produce un senso di continua molestia o stiramenti dolorosi nella regione epatica. Raramente, per intervento di una nuova infezione o per il risvegliarsi di quella antica e latente, può trasformarsi in un empiema, nel qual caso l'operazione riveste un carattere di vera urgenza; non bisogna dimenticare che in questi casi, per lo stato di forte tensione delle pareti, talvolta molto sottili, la perforazione o la rottura della cistifellea è molto facile e molto grave per l'innondazione settica della cavità addominale, ch'essa produce.

La scelta del momento più indicato per operare, nelle forme di calcolosi della cistifellea, dipende essenzialmente dal giudizio diagnostico, che deve essere formulato caso per caso, e sul quale mi sono già intrattenuto a lungo trattando la sintomatologia e la diagnosi specifica della colecistite calcolosa. Come regola generale, non appena vi sia il sospetto di una colecistite purulenta o gangrenosa con perforazione, l'intervento precoce, possibilmente immediato, è indicato come nei casi di peritonite da perforazione; allorchè

invece si tratta di una riacutizzazione di colecistiti croniche, è meglio attendere, non appena è possibile, la regressione completa od almeno l'attenuazione dei fenomeni acuti, la quale generalmente si ottiene, con relativa facilità, mediante una adatta cura medica; come nell'appendicite, così nella colecistite, l'operazione "*a freddo*„ è assai più facile e meno pericolosa di un intervento così detto "*a caldo*„. L'esame leucocitario, oltre allo studio diligente e continuo delle modificazioni regressive della sintomatologia, può fornire, come ho potuto constatare in parecchi casi di mia osservazione, un criterio di un valore tutt'altro che trascurabile, per giudicare del grado di raffreddamento. Ritengo ancora opportuno ricordare, che nella colecistite cronica recidivante, associata a pericolecistite, con ascessi pericolecistici, un raffreddamento completo di una *poussée* infiammatoria, ben raramente si riesce ad ottenere; cessata la fase acuta, come spesso avviene nel periodo di poche ore o di pochi giorni, persistono lievi reazioni febbrili intermittenti, un dolore fisso e continuo alla regione cistica, una spiccata reazione di difesa del muscolo retto ed una tumescenza dolente ed indistinta, soggetta a lievi ma continue oscillazioni di volume; la leucocitosi si mantiene sempre alta, oscillante fra i 10000 ed i 12000. In questi casi l'attesa di un completo raffreddamento, non solo riesce molto spesso vana, ma può essere anche molto pericolosa, per l'intervento di complicanze settiche gravi, spesso ad insorgenza fulminea o, nella migliore delle ipotesi, assai poco vantaggiosa per le condizioni generali dell'ammalato, che abitualmente va soggetto ad un progressivo e rapido deperimento; in queste circostanze, la miglior linea di condotta che si possa seguire è quella di eseguire l'intervento in un periodo di massima attenuazione dei sintomi, senza attendere le condizioni che realmente consentano una operazione "*a freddo*„.

L'*ostruzione calcolosa acuta del coledoco*, viene, dalla maggior parte dei chirurghi, riservata quasi esclusivamente al trattamento medico; il Kehr, nelle sue numerose pubblicazioni, fino alle più recenti, non si è mai stancato di sostenere ch'essa costituisce un accidente essenzialmente "medico„ e che gli accessi che si accompagnano ad ittero, a rapida scomparsa, ed all'espulsione di calcoli, non devono assolutamente essere trattati chirurgicamente; tale concetto è giustissimo e quasi tutti, medici e chirurghi, vi aderiscono incondizionatamente quando appunto si tratta delle forme più comuni, a rapida evoluzione. Ma purtroppo, non sempre l'occlusione acuta si presenta così; alcune volte la febbre, invece di dileguarsi dopo pochi giorni, si mantiene elevata, e ciò che più importa, con intermittenze e forti remittenze, alle quali succede un accesso febbrile, preceduto da brividi intensi; l'ittero, invece di scomparire, si

accentua, l'addome si fa teso, dolente, meteorico, e l'ammalato deperisce rapidamente; se in queste condizioni, che autorizzano a diagnosticare una forma grave di angiocolite, anche colla cura medica può ottenersi una regressione della sintomatologia, ritengo sia assai più prudente intervenire rapidamente con un drenaggio delle vie biliari, sia attraverso al coledoco che alla cistifellea, secondo lo permettono le condizioni dell'ammalato.

Il Rohde, in una recentissima pubblicazione (1920) relativa a 300 casi studiati nella clinica di Rehn, sostiene, che nella occlusione acuta, se persiste l'ittero e la febbre, senza tendenza manifesta ad una regressione, non bisogna mai attendere ad intervenire più di otto giorni dall'inizio dei sintomi acuti. Questa affermazione ha il grave torto di voler stabilire, come regola generale, un termine fisso; otto giorni d'ittero, per un ammalato con sintomi di angiocolite acuta grave, possono essere troppi, e costituire invece un periodo troppo breve per altre forme, abbastanza comuni, nelle quali la classica sintomatologia dell'occlusione, senza presentare una particolare gravità, ha la tendenza a persistere un po' a lungo od a dileguarsi molto lentamente e quasi insensibilmente.

L'ostruzione cronica del coledoco costituisce ormai una indicazione chirurgica indiscussa; dove ancora esistono delle divergenze è sulla scelta del momento più opportuno per operare. In favore di una operazione precoce, parlano, senza alcun dubbio, le alterazioni gravi che determina in tutti gli organi e nell'organismo in generale una ritenzione biliare di lunga durata, e le difficoltà e gravità che presenta una operazione praticata su individui profondamente depériti per le lunghe sofferenze e gravemente compromessi nella loro resistenza; specialmente lo sviluppo di una angiocolite ascendente e le alterazioni del fegato, le quali, come abbiamo visto, possono assumere una tale gravità da determinare fenomeni irreparabili di insufficienza epatica, sono le complicazioni che, per la loro costanza nelle occlusioni persistenti del coledoco e per la loro fatale evoluzione, devono essere considerate come i pericoli più gravi, oserei dire fatali, di una lunga attesa.

Anche nelle occlusioni parziali del coledoco, con impedimento incompleto o soltanto intermittente al deflusso della bile, in occasione cioè di processi infiammatori recidivanti, solo mediante l'operazione si può avére una guarigione perfetta, mentre coll'aspettativa si può al massimo ottenere una latenza dei sintomi; l'infezione vi persiste attenuata, costituendo una minaccia continua di tutte le complicazioni ricordate, a scadenza più o meno lontana.

Per tutte queste considerazioni, un gran numero di autori, medici e chirurghi, si sono convinti che l'operazione deve essere pra-

ticata al più presto possibile e che in generale la cura aspettante non deve essere protratta al di là dei tre o quattro mesi, come limite massimo (Ewald e Chauffard, Grocco, Alessandri, Kehr, Riedel, ecc.). Alcuni medici, ai quali per molto tempo si è associato anche il Naunyn, in base alla constatazione di buoni successi definitivi, ottenuti mediante un lungo trattamento interno, ritengono che l'operazione debba essere consigliata come *extrema ratio* e, come regola generale, non mai prima che sia trascorso un anno dall'inizio dei primi sintomi di occlusione. Altri ancora ammettono come principio, che l'attesa può essere prolungata fino al momento in cui appaiono i primi sintomi di insufficienza epatica; l'irrazionalità di un simile criterio non mi pare abbia bisogno di molte dimostrazioni; l'attendere a liberare ed a drenare le vie biliari quando la cellula epatica è compromessa nelle sue funzioni, significa volere l'insuccesso quasi certo del trattamento chirurgico, sia nei suoi esiti immediati che lontani, poichè l'operazione, anche la più perfetta, ben poco può fare contro alterazioni del fegato, già così evolute, da manifestarsi con fenomeni di insufficienza; non sono infatti rari i casi di ammalati morti d'ittero grave, sei mesi od un anno dopo una coledocotomia con drenaggio, eseguita troppo tardivamente, col concetto di attendere l'alterazione funzionale della cellula epatica prima di interrompere la cura medica!

Anche il criterio che vuol fissare il limite fra trattamento interno e chirurgico in base al tempo trascorso dall'inizio dell'occlusione, non mi sembra pienamente rispondente alle esigenze della pratica; vi sono infatti dei casi di litiasi cronica del coledoco, nei quali, per la lieve entità dell'infezione, con tendenza spontanea all'attenuazione ed alla latenza, o per la ritenzione biliare incompleta ed intermittente, il trattamento interno può essere protratto per dei mesi od anche per un anno senza compromettere le condizioni dell'ammalato e, nel caso d'insuccesso, l'esito di un futuro intervento chirurgico, nel mentre ve ne sono altri nei quali la necessità di una coledocotomia può essere imposta, dopo due o tre settimane dall'inizio dei primi sintomi, dall'accentuazione progressiva dell'ittero, dal persistere della febbre a tipo intermittente e dal rapido deperimento dell'ammalato. Per tutte queste considerazioni e per quanto concerne la mia modesta esperienza personale nel campo clinico, anatomo-patologico ed operativo, ritengo che la scelta del momento più opportuno per intervenire debba essere principalmente determinata dal criterio clinico. Basandomi su questo concetto, nel trattare la sintomatologia della litiasi mi sono particolarmente intrattenuto sulla discussione del valore semeiologico e del significato anatomo-patologico e chirurgico di ciascun sintomo; torno qui a

ripetere, che la febbre, l'ittero e le variazioni dello stato generale dell'ammalato, sono i tre segni dalla cui diligente e scrupolosa valutazione deve dipendere l'indirizzo terapeutico; il persistere dell'ittero e sopratutto il ripetersi degli accessi febbrili e la diminuzione di peso del corpo, significano senz'altro che l'ammalato ha superato il periodo di tolleranza e che si avvia verso quello delle complicazioni; in queste condizioni il voler persistere oltre nell'attesa, vuol dire aggravare sempre più la prognosi operatoria, proprio quando la cura medica non può offrire che probabilità minime di successo, praticamente affatto trascurabili. Nel mentre ho criticato l'intervento precoce come regola generale nella calcolosi in genere, ne sostengo la necessità nella litiasi delle vie profonde; la diagnosi dovrebbe rappresentare una indicazione sufficiente, tanto più quando si considera che per formularla colla precisione necessaria per un intervento, occorre assai di frequente un lungo periodo di studio e di osservazione. Ad eccezione dei casi che presentano una indicazione vitale, che non ammette dilazioni, è sempre consigliabile praticare l'operazione negli intervalli senza febbre e liberi da dolori, quando cioè si ha ragione di ritenere l'infezione in uno stadio di attenuazione.

Per dimostrare quanto la troppo lunga attesa può gravare sul successo della cura chirurgica, in quanto permette l'insorgere di complicazioni, credo opportuno riportare il seguente riassunto statistico del Kehr, che si riferisce a tutti gli interventi da lui praticati fino alla fine del 1915.

Esiti operativi in rapporto al tipo di operazione praticata ed alla forma della malattia	Percentuale di mortalità
I. — Casi di calcolosi semplice.	
1.° — Operazioni conservative (Cistostomia, Cistendisi, Cisticotomia)	308 : 8 morti = 2.6 %
2.° — Colecistectomie	543 : 18 „ = 3.3 %
3.° — Coledocotomie con drenaggio dell'epatico . .	651 : 19 „ = 2.9 %
	1502 : 46 morti = 2.9 %
II. — Casi di calcolosi con complicazioni.	
4.° — Operazioni per litiasi con complicazioni lievi da parte dello stomaco, dell'intestino, del fegato e del pancreas	446 : 56 morti = 13 %
5.° — Operazioni per litiasi con complicazioni gravi: carcinoma, cirrosi biliare, colangite settica diffusa, ascesso del fegato	359 : 286 „ = 80 %
	805 : 342 „ = 42 %
Riassunto totale.	
Somma totale delle operazioni praticate	2307 : 387 morti = 16.9 %
„ di tutte le operazioni eseguite, detratti i casi con complicazioni gravi	1948 : 101 „ = 5.5 %
„ di tutte le operazioni detratti i casi con complicazioni lievi e gravi	1502 : 45 „ = 2.9 %

Secondo i dati statistici di W. Mayo, relativi alla coledocotomia, la mortalità sarebbe del 2.9 % nella litiasi del coledoco con infezione lieve, del 16 % in quella con processi infiammatori in piena evoluzione, del 34 % per le ostruzioni complete, complicate ad alterazioni gravi del fegato e delle vie biliari.

Mi resta ancora a considerare la linea di condotta che bisogna tenere quando la diagnosi è dubbia fra una occlusione calcolosa del coledoco ed una occlusione neoplastica o da pancreatite cronica. Come regola generale, sempre quando le condizioni dell'ammalato lo permettono, ritengo che un simile dubbio costituisca, per sè stesso, una indicazione più che sufficiente per una laparotomia, solo mezzo che può accertare o facilitare la diagnosi e permettere quindi di portare un reale beneficio all'ammalato; quando si pone in discussione una diagnosi differenziale fra calcolosi, cancro e pancreatite cronica, si tratta sempre di casi gravi di ritenzione biliare che data da tempo, nei quali è inutile insistere in una cura medica d'attesa, incondizionatamente votata al più completo insuccesso. Davanti alla diagnosi di certezza di carcinoma è meglio astenersi anche dalla semplice laparotomia esplorativa, che non avrebbe altro scopo che di accelerare l'esito ultimo della malattia; un carcinoma biliare che si lascia diagnosticare in base all'ascite, alla palpazione di un tumore bernoccoluto della cistifellea o di nodosità poco dolenti sulla superficie di un fegato ingrossato, esorbita già dai limiti delle risorse chirurgiche.

* * *

Prima di ultimare questo studio analitico delle indicazioni operative, che ho trattato, non tanto coll'intendimento di voler stabilire delle norme fisse od assolute, quanto di formulare dei concetti generali, che meglio possano servire di guida nella pratica, ritengo opportuno ricordare, come in ogni caso e specialmente nelle così dette indicazioni relative, sia necessario tenere anche conto delle condizioni sociali del paziente; così, ad esempio, ad un ammalato di colecistite cronica recidivante che si trova nell'impossibilità di astenersi dal lavoro e di assoggettarsi ad una cura lunga, costante e dispendiosa, l'operazione può essere consigliata con molta maggior insistenza, che ad un ricco che può concedersi il lusso di una vita di assoluto riposo e di frequentare, con tutte le agiatezze possibili, le migliori stazioni di cura; su questo punto, ed a ragione, ha insistito in modo particolare il Kehr, il quale sosteneva che la povertà e la vita di lavoro alla quale un individuo è obbligato, son due elementi che possono trasformare una indicazione relativa in una

indicazione quasi assoluta. Il chirurgo, nel giudicare dell'opportunità o meno di un intervento e specialmente nel consigliarlo, salvo che nei casi d'urgenza, non deve mai dimenticare che l'aggressione delle vie biliari costituisce sempre un intervento di una certa importanza, anche nei casi più semplici e che può incontrare serie difficoltà nei complicati; infine è necessario tener presente che l'operazione, anche eseguita dal più abile operatore, non può mai garantire, in modo assoluto, una perfetta guarigione, non tanto nel senso della riproduzione dei calcoli, eventualità assai rara, quanto della ricomparsa e della riacutizzazione dei processi infiammatorî delle vie biliari principali e di quelle intraepatiche, del persistere di fistole biliari o della formazione di stenosi del coledoco, per stiramenti ed inginocchiamenti prodotti da aderenze o dall'evoluzione successiva di processi ulcerativi preesistenti all'operazione, del progredire delle alterazioni epatiche, ecc. ecc. Su questo argomento, tanto importante, ritornerò trattando del trattamento operativo in particolare, limitandomi per ora a ripetere, che generalmente essi sono tanto peggiori e più frequenti, quanto più tardiva è stata l'operazione.

Le **controindicazioni** devono essere considerate caso per caso ed in generale diversamente valutate, secondo che si tratta di indicazioni assolute o relative; non bisogna mai dimenticare, a questo proposito, che il buon esito di una operazione non dipende soltanto dalla tecnica operativa, ma anche e principalmente dalla somma di resistenze organiche di cui un ammalato dispone, la cui valutazione, molto difficile, non può essere fatta, che in modo approssimativo, con un esame completo dell'ammalato. L'*arteriosclerosi grave*, la *miocardite*, *i vizi valvolari male compensati, le affezioni renali, con gravi alterazioni funzionali*, possono considerarsi come controindicazioni assolute.

Riguardo alla *tubercolosi polmonare*, soltanto le forme in istato molto avanzato di evoluzione, controindicano nettamente un atto operativo, anche davanti ad una indicazione vitale. Gli stadi iniziali costituiscono invece una controindicazione relativa, da discutersi caso per caso, in relazione alla necessità o meno di una operazione; in generale non deve mai essere considerata come un impedimento davanti ad una indicazione assoluta od a forme recidivanti ribelli ad un trattamento interno; in questi casi molto spesso la cura della tubercolosi incipiente è data appunto dall'operazione, la quale, togliendo di mezzo, in modo definitivo, una causa di continue sofferenze e di deperimento organico, permette all'organismo di opporre tutte le difese, di cui è capace, al progredire della malattia.

Il *diabete*, in alcuni casi, invece di una controindicazione può rappresentare una indicazione di più per operare, e cioè quando

in base alla sintomatologia ed all'esame funzionale del pancreas, si ha ragione di sospettare ch'esso dipenda da una alterazione pancreatica, la quale, come sappiamo, è abbastanza frequente nella colelitiasi; il Kehr cita, come esempio, alcuni casi di ostruzione del coledoco complicati a pancreatite cronica, nei quali il glucosio scomparve rapidamente dalle urine in seguito ad una colecistectomia con drenaggio dell'epatico.

L'età avanzata costituisce soltanto una limitazione alle indicazioni operative; nei casi gravi (empiema, colecistite gangrenosa, colangiti croniche) l'operazione presenta sempre un pericolo minore, che non l'abbandono dell'ammalato in preda al naturale decorso della malattia. Nei *polisarcici*, in considerazione della loro poca resistenza organica, dello stato del cuore e dello spessore spesso enorme delle pareti addominali, che rendono particolarmente difficili e laboriosi i maneggi operativi nella regione subepatica, le indicazioni di una operazione devono essere limitate a quelle assolute e ad alcune delle relative, nei casi in cui la malattia si dimostra assolutamente ribelle alle risorse della terapia medica.

La *gravidanza*, come per qualsiasi altro atto operativo addominale, non deve mai essere considerata come una controindicazione assoluta; nei casi gravi ed urgenti (colecistite acuta, empiema, ostruzione cronica del coledoco) l'operazione può e deve essere praticata in qualunque periodo, e nelle indicazioni relative, nei primi due o tre mesi.

L'*ittero funzionale grave*, in quanto è l'esponente di una profonda alterazione funzionale del fegato, controindica in modo assoluto qualsiasi atto operativo. Sulla diagnosi di questa forma d'ittero mi sono già a lungo intrattenuto nello studio della sintomatologia dell'ostruzione cronica del coledoco, dove ho cercato di esporre i caratteri clinici più importanti e costanti ed alcuni fra i metodi di ricerca che più servono a differenziarla dall'ittero grave da ritenzione; qui mi limito ancora a ricordare la grande importanza pratica della diagnosi fra le due forme, in quanto l'ittero grave da ritenzione, anche se si accompagna a fenomeni di diatesi emorragica, invece di costituire una controindicazione, impone un intervento operativo come necessità impellente ed assoluta.

Lo *stato di debolezza e di deperimento generale*, anzichè una limitazione al trattamento chirurgico, come generalmente si tende ad ammettere, costituisce, salvo rare eccezioni, una indicazione di più; in tali circostanze, il miglior mezzo per ricostituire l'organismo è quello di togliere di mezzo definitivamente ed al più presto possibile la malattia, che lentamente, ma in modo progressivo, contribuisce alla sua debilitazione; col volere attendere che l'ammalato

"riprenda forza„ prima di sottoporlo all'operazione, nella maggior parte dei casi si finisce coll'ottenere il risultato perfettamente opposto!

Richiamandomi a quanto ho detto parlando della patogenesi dei calcoli, che cioè alla loro produzione generalmente non è mai estraneo il fattore diatesico, ed a quanto ho accennato riguardo agli esiti postumi della cura chirurgica, ritengo ancora opportuno ricordare, che un ammalato, il quale ha subìto un'operazione per litiasi biliare, non può essere lasciato in balìa di sè stesso, ma deve essere considerato, per un lungo periodo di tempo, come un convalescente ancora bisognoso di cure. Il drenaggio delle vie biliari è il solo mezzo veramente efficace per dominarne l'infezione, ma non è sufficiente, anche se prolungato, ad ottenerne una sterilizzazione completa; i germi patogeni e specialmente il *bact. coli,* permangono ancora vitali e coltivabili per lungo tempo nelle vie biliari, anche dopo 20, 30 giorni, come io stesso ho potuto constatare, in sei casi, con colture di bile raccolta dalla fistola residuata all'asportazione del drenaggio, un mese dopo l'intervento; le alterazioni del fegato, specialmente se molto pronunciate, non guariscono immediatamente per effetto dell'operazione, ma molto lentamente, tanto che esso rimane palpabile e dolente per lungo tempo dopo l'intervento; in una ammalata di mia osservazione operata di coledocotomia per ostruzione cronica del coledoco, che datava da circa un anno e mezzo, il fegato non si ridusse in limiti anatomici che dopo circa un anno e mezzo dall'operazione. Lievi crisi dolorose, accompagnate da qualche brivido, con ittero e reazioni termiche fuggevoli, che spesso rappresentano le ultime manifestazioni cliniche di una infiammazione che va lentamente spegnendosi, sono di abbastanza frequente osservazione per qualche mese dopo un'operazione eseguita per litiasi del coledoco, specialmente se associata ad angiocolite.

Per tutti questi fatti, facilmente controllabili, la necessità di una cura medica postoperatoria appare evidente; tutte le norme igienico-dietetiche atte a facilitare le funzioni digerenti ed a correggere eventuali alterazioni del ricambio (polisarcia, uricemia, ipercolesterinemia, ecc.), le cure idrominerali e l'antisepsi delle vie biliari, in quanto esercitano una benefica azione sui processi infiammatori ed una influenza regolatrice sulla circolazione portale, costituiscono realmente un ottimo e necessario coefficiente di successo della cura chirurgica, riguardo ai suoi esiti lontani.

Nei successivi capitoli, dopo una rapida esposizione delle principali regole di tecnica generale, indispensabili al buon esito di una operazione, tratterò dei vari interventi operativi che si usano praticare sulle vie biliari accessorie (cistico e cistifellea) e sulle vie

biliari principali, soffermandomi in particolar modo a precisarne le rispettive indicazioni, più che a descriverne la loro esecuzione, che è già stata oggetto di un numero infinito di pubblicazioni, e che ognuno può trovare perfettamente descritta ed illustrata in qualunque trattato moderno di medicina operativa.

2. - Generalità sulla tecnica operativa.

Preparazione dell'ammalato. — La preparazione dell'ammalato, che ben poco differisce da quella necessaria per qualsiasi intervento addominale, deve essere fatta con molta diligenza; non bisogna dimenticare, che la calcolosi epatica, ad addome aperto, prepara sempre delle sorprese e che non è affatto raro il caso, nel quale, il chirurgo che si accinge ad operare sulle vie biliari, debba condurre a termine l'atto operativo colla sutura di perforazioni coliche o duodenali, oppure con un intervento sullo stomaco, imposto da un errore di diagnosi o da una complicazione. Per tutte queste ragioni è assolutamente necessaria un'accurata preparazione del tubo gastroenterico, che si ottiene, nel miglior modo, colla somministrazione di un purgante, preferibilmente oleoso, due giorni prima dell'operazione (1) e con lavature gastriche ripetute, le quali hanno anche il vantaggio di abituare l'ammalato all'uso della sonda gastrica, alla quale si è molto spesso costretti a ricorrere nel trattamento post-operatorio; nelle donne affette da enteroptosi, con stips abituale, sarà bene favorire e completare l'azione del purgante con enteroclismi oleosi o di acqua saponata. Nei due giorni che precedono l'operazione, la dieta deve essere quasi esclusivamente liquida (Kehr); il Pauchet raccomanda invece una dieta prettamente vegetariana e la somministrazione, per alcuni giorni, di kumis o kephir, allo scopo di combattere ed attenuare le fermentazioni intestinali. L'igiene e la pulizia della bocca devono essere diligentemente curate con collutori antisettici, pulitura dei denti ecc., ecc. (Witzel, Moynihan, Mayo Robson).

Quando l'ammalato si presenta molto deperito ed in stato di prostrazione grave, è consigliabile, se le sue condizioni possono concedere il tempo necessario, cercare, con ogni mezzo, di migliorare le sue condizioni di resistenza con clisteri nutritivi, con ipodermoclisi, o proctoclisi ripetute di soluzione fisiologica, e colla somministra-

(1) Le scariche diarroiche devono, per il giorno fissato per l'operazione, essere completamente cessate; colla diarrea aumenta la flora batterica intestinale la quale diminuisce rapidamente col cessare di essa.

zione di cardiotonici (olio canforato, strofanto, digitalina, stricnina (Moynihan). Negli ammalati con ittero, specialmente se intenso e di lunga durata, allo scopo di prevenire delle emorragie a nappo, difficilmente frenabili, sia durante l'atto operativo, che postoperatorie, Wright, Kehr, Körte, Mayo Robson, Boas ecc. raccomandano l'uso del cloruro di calcio purissimo alla dose di gr. 1.5 due o tre volte al giorno per via gastrica, e di gr. 3 due volte al giorno per clistere; se ne incomincia la somministrazione tre o quattro giorni prima dell'operazione e la si continua anche dopo, sotto forma di clistere, fin che si possa considerare come scongiurato il pericolo di una emorragia secondaria. Per lo stesso scopo vengono pure consigliate le iniezioni sottocutanee, ad alte dosi, di una soluzione di gelatina al 2% (Kaposi, Kehr) o di soluzioni ipertoniche di glucosio (200 gr.) al 20% (Bettmann, Kehr), la somministrazione di adrenalina per via ipodermica, per bocca o per clistere, l'uso dell'iodotirina, preconizzata dal Keen, e, più recentemente, le iniezioni di siero di cavallo (Weil-Quénu) il cui uso va sempre più diffondendosi. W. Meyer riferisce di aver ottenuto ottimi risultati, in casi di gravi emorragie postoperatorie, con iniezioni di 100-150 cm.^{3} di siero di sangue umano, nello spazio di tre giorni e nella dose di cmc.^{3} 10-15 per iniezione. Già da anni, nel reparto chirurgico diretto dall'Egregio mio Maestro Prof. Baldo Rossi, siamo soliti praticare, su tutti gli ammalati di colelitiasi, due iniezioni di siero di cavallo, una il giorno precedente e l'altra il giorno stesso dell'operazione, nella dose complessiva di cm.^{3} 20, seguite, se è necessario, da un'altra, il giorno immediatamente successivo. Non è possibile asserire, in modo assoluto, se realmente tutti i mezzi proposti per aumentare il potere coagulante del sangue esercitano l'azione che viene loro attribuita, ma d'altra parte è un fatto, da tutti constatato, che le emorragie colemiche sono divenute, in seguito al loro uso, assai meno frequenti e gravi; nel caso d'ittero funzionale, con diatesi emorragica grave, non si può fare molto affidamento sulla loro azione, per cui la miglior cosa è quella di astenersi dall'operazione.

Allo scopo di ottenere un'attenuazione preventiva dell'infezione, viene caldamente raccomandata l'urotropina (Chauffard, Moynihan) come un ottimo antisettico delle vie biliari, da somministrarsi alcuni giorni prima e dopo l'operazione, alla dose di gr. 1,50 *pro die*.

Anestesia. — Il completo rilasciamento delle pareti addominali è una condizione indispensabile al buon andamento di un intervento sulle vie biliari; disgraziatamente, il cloroformio, che fra gli anestetici meglio risponde a questo requisito, non è assolutamente consigliabile, data l'azione elettivamente nociva che esso esercita sulla cellula epatica, tanto che anche il Kehr, dopo averlo usato per molto tempo,

lo ha definitivamente abbandonato negli ultimi anni della sua attività chirurgica e sostituito coll'etere o con una miscela di etere ed ossigeno, somministrata, per inalazione, coll'apparecchio di Roth-Träger.

L'anestesia eterea, malgrado non completamente scevra da inconvenienti, quale quello di favorire in sommo grado l'insorgenza della broncopolmonite, che purtroppo continua a gravare, in modo sensibile, sugli esiti operativi immediati della litiasi, pure è quella più comunemente usata e raccomandata. È molto consigliabile, allo scopo di diminuire la quantità dell'anestetico e di ottenere una narcosi rapida e completa il praticare, un'ora o mezz'ora prima dell'operazione, una iniezione di Pantopon o meglio di H. M. C. Abbot di 1° grado, il cui uso non presenta assolutamente alcun inconveniente. L'anestesia locale per infiltrazione e la rachianestesia, almeno per quanto concerne la mia esperienza personale, danno un'anestesia insufficiente e spesso di troppo breve durata; gli stiramenti sulle vie biliari e sul fegato riescono quasi sempre dolorosi, per cui l'ammalato generalmente si agita, disturbando l'andamento dell'atto operativo, proprio nel momento in cui si richiede la massima tranquillità, sia da parte del paziente, che dell'operatore.

Posizione dell'ammalato. — Per ottenere un facile accesso alla regione subepatica e quindi alle vie biliari profonde, è assolutamente indispensabile mettere l'operando in decubito dorsale, con una accentuata lordosi dorso-lombare (Lawson Tait, Mayo Robson, Kehr) la quale si ottiene facilmente e nel modo più semplice, mediante un cuscino di sabbia, a sezione circolare e del diametro variabile da 20 a 25 cm., applicato sotto la regione lombare, in modo che la sua sommità abbia a corrispondere alla 12ª vertebra dorsale ed alla prima lombare; con questa semplice disposizione, il fegato viene sospinto e ruotato in avanti e verso l'alto, nel mentre il colon trasverso e la massa del tenue si spostano in basso, verso la cavità pelvica, in modo che la regione subepatica viene portata in un piano più superficiale, colla sua superficie inclinata verso la parete anteriore dell'addome; nei soggetti con epatoptosi, un pò accentuata, il coledoco, mediante delicate trazioni esercitate sul fegato, può essere portato quasi a livello dell'incisione laparatomica (1). Per agevolare il scivolamento delle anse intestinali nella pelvi è utile dare al tavolo operatorio una inclinazione tale, che i piedi del paziente si trovino ad un livello più basso della testa.

Incisioni laparotomiche. — Quando ancora la chirurgia biliare si riduceva a poche operazioni sulla cistifellea, l'incisione parallela

(1) La lordosi dorso-lombare si può ottenere adoperando un letto chirurgico costruito in modo da potersi piegare in corrispondenza alla regione dorso-lombare.

all'arco costale era il taglio generalmente adottato; in seguito, col moltiplicarsi degli interventi operativi, la necessità, sempre più sentita, di aggredire le vie biliari profonde, fu quella che indusse i chirurghi alla ricerca di una incisione, la quale, senza compromettere gravemente la solidità della parete addominale, potesse permettere un facile accesso alla regione subepatica. Il Rio Branco, il quale, nel suo noto studio " Anatomie e Medicine operatoire du tronc coeliaque „ si è in particolar modo interessato dell'argomento, classifica le molte incisioni finora proposte, circa una ventina, nel modo seguente:

1.°) *Incisioni lineari verticali, mediane, paramediane o laterali,* alle quali appartengono le incisioni mediane xifo-ombelicali, la transrettale (Mayo Robson) e la pararettale destra.

2.°) *Incisioni lineari, oblique od arcuate, parallele all'arco costale destro,* il cui tipo fondamentale è quella del Kocher, dalla quale derivarono, per successive modificazioni, quelle proposte dal Körte, da Sprengel, dal De Roubaix e dal Kehr (*Bogenschnitt*). Fra queste. una delle più usate è quella indicata dallo *Sprengel,* incisione in forma di uncino, la cui branca corta, esterna, obliquamente ascendente verso l'alto segue la direzione delle fibre del muscolo grande obliquo fino a raggiungere l'arco costale; e la più lunga, interna, taglia obliquamente il muscolo retto di destra fino alla linea *alba,* fra la prima e la seconda intersezione aponeurotica o fra la seconda e la terza. Lo Sprengel pratica il suo taglio ad altezze diverse, in modo che la branca interna, a decorso obliquo verso l'alto e l'interno, abbia possibilmente a corrispondere al margine inferiore del fegato.

3.°) *Incisione rettilinea, obliqua, perpendicolare all'arco costale,* rappresentata da quella usata dal *Kausch;* essa inizia sull'arco costale, a livello dell'emiclaveare, e termina sulla linea *alba,* uno o due dita trasverse al di sopra dell'ombelico; può essere, in caso di bisogno, continuata con una incisione simmetrica fino a metà circa del corpo del muscolo retto di sinistra. Questa incisione, secondo il Kausch, oltre al vantaggio di un largo accesso alle vie biliari, offrirebbe anche quello di risparmiare completamente i nervi motori dei muscoli che vengono incisi, in quanto segue un decorso ad essi quasi parallelo.

4.°) *Incisioni angolari a due segmenti,* alle quali appartengono quelle proposte da Czerny, Langenbuch, Mayo Robson, Rio Branco, Lejars. L'incisione di *Czerny* (Hakenschnitt), consta di due branche che si incontrano ad angolo retto, l'una mediana, condotta dall'apofisi ensiforme fino all'unione del terzo medio col terzo inferiore del tratto xifo-ombelicale e l'altra trasversale, che taglia completamente il muscolo retto fino al suo margine esterno. *Langenbuch* pra-

ticava una incisione nella quale la branca verticale corrispondeva al margine esterno del muscolo retto di destra e la trasversale alla parte superiore del corpo muscolare. Il taglio proposto da *Mayo Robson* non è che una modificazione di quest'ultima, in quanto è costituito da una incisione verticale interessante il corpo del muscolo retto, prolungata verso l'alto da un'altra, più breve, che si dirige obliquamente verso l'angolo formato dall'appendice xifoide coll'arco costale.

L'incisione studiata dal *Rio Branco*, molto simile a quella di Czerny, consta di due incisioni dalla cui unione risulta un angolo con vertice arrotondato; la verticale interessa la linea alba, dalla xifoide all'ombelico, e la trasversale va dall'ombelico, con decorso lievemente ascendente, all'arco costale, che raggiunge in vicinanza dell'estremità anteriore della 9ª e 10ª costa. Viene così circoscritto un ampio lembo triangolare, che arrovesciato in alto offre un esteso campo d'azione nella loggia subepatica. Questa incisione, come quella di Czerny, di Kausch e di Sprengel, presenta il vantaggio di risparmiare completamente l'innervazione di tutti i muscoli sezionati, in quanto la sua branca trasversale, obliquamente ascendente verso destra, risulta parallela al decorso dei nervi intercostali, i quali seguono appunto una direzione obliqua discendente, presso a poco parallela a quella delle coste; sarebbero così evitate, o per lo meno rese meno probabili, la paralisi, l'atrofia e il rilasciamento consecutivo dei muscoli delle pareti addominali, coefficienti non trascurabili degli sventramenti postoperatorî.

Col taglio di *Lejars*, invece di un lembo a base verso l'alto, ne viene circoscritto uno a cerniera verso il basso, da due incisioni, una verticale e mediana xifo-ombelicale e l'altra parallela all'arco costale destro, a decorso obliquo discendente.

5.°) *Incisioni ondulate ed angolari a tre segmenti*: a queste appartengono quelle usate dal Kehr, Bevan e Dejardins. L'incisione a *baionetta del Kehr* (Wellenschnitt), una delle più usate, inizia a livello dell'apofisi ensiforme e discende verticalmente lungo la *linea alba,* fino a metà distanza della linea xifo-ombelicale; a questo punto devia obliquamente a destra ed in basso, interessando a tutto spessore i due terzi interni del muscolo retto, indi si dirige in basso e verticalmente fino a raggiungere, od in caso di bisogno, ad oltrepassare l'ombelicale trasversa. Con questa incisione l'operatore ottiene una larga breccia, che permette un facile accesso alle vie biliari accessorie e profonde; con essa viene conservato il terzo esterno del muscolo retto, il che rende più difficile l'eventualità di uno sventramento postoperatorio ed infine facilita l'accesso allo stomaco ed all'appendice, nei casi, non rari, nei quali può rendersi necessaria

una operazione complementare su questi organi. Il Kehr raccomanda di evitare possibilmente la recisione del 10° nervo intercostale, il quale decorre trasversalmente a livello dell'angolo inferiore della ferita, al davanti della guaina posteriore del muscolo retto e ciò allo scopo di risparmiarne l'innervazione. Riguardo al tratto trasversale dell'incisione, la sua direzione deve corrispondere, possibilmente, al margine inferiore del fegato, quasi sempre palpabile, specialmente quando l'ammalato è profondamente addormentato.

L'incisione ad **S** di *Arthur Bevan*, consta di un tratto verticale, condotto lungo il margine esterno del muscolo retto, dalle cui estremità superiore ed inferiore partono due tagli obliqui, il primo in alto ed all'interno, il secondo in basso ed all'esterno.

6.°) *Incisioni complesse a* **T**, *ad* **H**, *crociate* ecc., assai poco usate ed ancora meno raccomandabili.

Fra tutte le incisioni ricordate, le quali rappresentano soltanto le più note, si deve dare la preferenza a quelle che rispondono ai seguenti requisiti, che devono essere considerati come indispensabili, di offrire cioè un largo e comodo accesso alle vie biliari, la possibilità di una cicatrice solida e resistente e, nel limite del possibile, di permettere la conservazione dei nervi dei retti addominali. Quest'ultima condizione è la più difficile a realizzarsi senza compromettere le altre, dal punto di vista pratico assai più importanti, tanto più che nella produzione delle ernie ventrali postoperatorie, più che l'atrofia o la paresi dei muscoli, intervengono i processi suppurativi che distruggono, più o meno largamente, le fascie aponeurotiche ed i lembi muscolari; una ferita laparatomica che guarisce per prima intenzione od in seguito ad un vivace e rapido processo di granulazione, dà quasi sempre una solida cicatrice.

Dal punto di vista pratico le incisioni che meglio rispondono allo scopo, almeno da quanto risulta dalla mia esperienza personale, sono quelle proposte dal Kehr, e cioè quella a baionetta e quella ad arco (*Bogenschnitt*), la quale non differisce dalla prima che per la mancanza del tratto verticale inferiore, in quanto si arresta al terzo esterno del muscolo retto od al suo margine esterno. Il *Wellenschnitt* è preferibile negli individui molto adiposi e nei casi nei quali si prevede la possibilità di dover intervenire anche sullo stomaco o sull'appendice; le incisioni ad arco sono invece indicate negli individui magri, con epatoptosi, nei quali il fegato può facilmente essere attirato attraverso alla ferita laparotomica e quando si interviene già coll'intenzione di praticare una semplice colecistostomia o colecistectomia; ad ogni modo, quand'anche il reperto operativo esigesse una incisione più ampia, è cosa sempre facile il trasformare l'incisione ad arco in quella a baionetta, coll'aggiunta del tratto discendente.

In alcuni interventi è stata da noi (1) esperimentata l'incisione recentemente proposta dal *Seelig,* la quale inizia all'altezza dell'appendice xifoide e termina, dopo un decorso leggermente arcuato a destra ed all'esterno, a due dita trasverse al di sopra dell'ombelico; incisa la guaina anteriore del retto di destra, il corpo del muscolo viene portato verso l'esterno ed il peritoneo aperto lungo il prolungamento dell'emiclaveare. Il vantaggio di questo taglio, di risparmiare la lesione dei nervi e la sezione dei fasci muscolari, almeno da quanto è risultato dalla nostra esperienza, non è tale da compensare lo svantaggio ch'esso offre di fornire un campo operativo assai ristretto, appena sufficiente per una colecistectomia delle più facili; per queste ragioni è stato da noi completamente abbandonato. Una incisione invece che può essere usata con vantaggio, quando oltre ad un completo dominio sulle vie biliari, necessita anche un largo accesso al fegato e nella regione subfrenica (eventuali ascessi epatici da colangite, ascessi subfrenici), è quella proposta da Marwedel (2), la quale non è altro che una modificazione di quella di Lannelongue.

Per le operazioni di poca entità (colecistostomia, ectomia di una cistifellea libera da aderenze) anche una incisione piccola, che appena permetta l'introduzione di una mano, sarebbe, secondo W. Mayo, Mayo Robson e König, sufficiente; questo criterio non mi sembra accettabile, in quanto, qualunque sia l'operazione che si vuole praticare, anche la più semplice, è sempre necessaria un'accurata e completa esplorazione della regione subepatica e delle vie biliari profonde, la quale non è possibile che attraverso a un taglio laparotomico molto ampio.

Alle vie biliari, oltre che colla laparotomia anteriore, si può accedere attraverso una breccia praticata nella regione lombare destra; dico subito che questa via d'accesso è stata casualmente battuta, in seguito ad errore di diagnosi, da alcuni chirurghi (Wright, Mears, Tuffier, Giordan, Lejars), i quali, essendo intervenuti per una affezione renale (idronefrosi, rene mobile), si trovarono invece davanti ad un idrope della cistifellea o ad una colecistite calcolosa. Il Tuffier, Poirier Wiart e Frank la fecero in seguito oggetto di molti

---

(1) Nei casi operati al Padiglione Zonda dell'Ospedale Maggiore di Milano, diretto dal Prof. B. Rossi.

(2) Previaincisionearcuata, estesa dall'apofisi ensiforme all'estremità anteriore della 10ª costa, a decorso parallelo ed a due dita trasverse sotto all'arco costale, si incide l'estremità anteriore della 7ª costa a livello della sua estremità sternale, indi si scollano verso l'alto, e per via ottusa, il retto anteriore e l'obliquo esterno fino a scoprire la 7ª 8ª e 9ª costa, che vengono incise al limite osteocartilagineo; il lembo cartilagineo-muscolare così preparato, si mobilizza e si ribatte in alto come uno sportello, che scopre buona parte della superficie convessa del fegato, permettendo un facile accesso alla cupola diaframmatica. Se lo spazio ottenuto non è sufficiente, la 7ª, 8ª, 9ª costa possono essere sezionate più all'esterno nella loro parte ossea.

studi sul cadavere, allo scopo di renderla una via pratica d'accesso extraperitoneale alle vie biliari profonde (1); i risultati furono dal punto di vista anatomico buoni, ma non altrettanto da quello chirurgico, tanto che anche da parte di coloro che l'hanno studiata e proposta, venne completamente abbandonata. Essa costituisce infatti un procedimento molto complesso ed oscuro, i cui vantaggi sono minimi di fronte alle difficoltà ed ai rischi che presenta (lesioni della vena cava, della vena renale e dell'uretere) ed alla impossibilità di poter praticare una completa esplorazione delle vie biliari. Ho creduto opportuno di ricordarla, in quanto può eventualmente riuscire utile saper aggredire il coledoco e la cistifellea per questa via, nei casi nei quali un errore di diagnosi pone il chirurgo di fronte ad una colelitiasi, dove era stata invece supposta un'affezione renale.

Una operazione sulle vie biliari per calcolosi, ben raramente può essere condotta al suo termine in condizioni di asepsi perfetta, ad eccezione dei casi, da noi ancora molto rari, nei quali si opera nei primi stadi della malattia. Nell'isolamento di una cistifellea molto aderente, anche prescindendo dalla presenza di ascessi pericolecistici o di lesioni intestinali, è abbastanza facile una lacerazione delle sue pareti, e lo spandimento di una certa quantità di bile, nella coledocotomia, è inevitabile. Per evitare quindi disseminazioni settiche nella cavità addominale, il campo operativo deve essere accuratamente circoscritto con compresse, una delle quali si colloca in basso sul colon trasverso, sull'epiploon e sulle anse del tenue, un'altra verso la linea mediana, fra lo stomaco ed il duodeno, una terza in alto fra il fegato e lo stomaco, ed una quarta all'esterno, sotto al fegato, verso la regione renale.

Il primo tempo dell'operazione deve consistere in una accurata esplorazione di tutta la regione subepatica e di tutte le vie biliari in particolare, allo scopo di verificare e di completare la diagnosi clinica, la quale generalmente pecca molto di esattezza; soltanto in seguito ad un diligente e completo esame del quadro anatomo-patologico è possibile stabilire un razionale indirizzo operativo. Con delicate trazioni esercitate direttamente o per mezzo di una pinza ad anelli, fissata sul suo margine inferiore, si cerca di attirare il fe-

---

(1) Posto l'ammalato nell'identica posizione che si usa per la nefrectomia lombare, si pratica una incisione, che seguendo una direzione parallela alla 12ª costa, ad un dito trasverso al di sotto di essa, incomincia a livello dell'angolo costo-vertebrale e termina quasi in corrispondenza della cresta iliaca. Scoperto il rene, il suo polo inferiore viene scollato e respinto in alto e trattenuto per mezzo di un divaricatore al di sotto delle false coste; riconosciuta la 2ª porzione del duodeno sprovvista di peritoneo, la si sposta all'esterno, nel mentre la vena cava viene affidata ad un divaricatore che la stira verso l'interno. Si scopre così il coledoco in tutta la sua porzione retroduodenale ed intrapancreatica, dalla quale si può seguire fino alla confluenza col cistico. Con manovre molto prudenti, una coledocotomia od una ectomia possono essere condotte a termine senza interessare il peritoneo (Tuffier, Wiart).

gato attraverso l'incisione laparotomica, abbassandolo prima ed imprimendogli poi un movimento di leva verso l'alto e di rotazione in dentro, in modo da mettere bene in evidenza la sua superficie inferiore. La trazione va eseguita con delicatezza ed in modo continuativo, con piccoli movimenti di va e vieni, per evitare pericoli di *schok*, da alcuni autori molto temuto; se il legamento sospensore si oppone alla sua discesa, si può reciderlo parzialmente alla sua estremità anteriore, senza inconvenienti. Con queste manovre, nei casi di fegato molto mobile e ptosico, si può riuscire ad esteriorarlo al punto da poter praticare l'operazione quasi completamente all'esterno della cavità addominale. Allo scopo di impedirne la retrazione, è consigliabile di insinuare una compressa al disotto dell'arco costale, fra la parete addominale e la sua superficie convessa.

Se la cistifellea è molto distesa, si procede in primo tempo al suo svuotamento per mezzo di un grosso ago-canula, che si continua con un lungo tubo di gomma, attraverso al quale se ne fa defluire il contenuto, lontano dal campo operativo. Se la cistifellea è invece nascosta e fissata da aderenze ad altri organi, si deve procedere al suo completo isolamento, non dimenticando che molto spesso fra le fimbrie e le membrane connettivali che si devono lacerare o recidere colle forbici, si possono incontrare delle cavità ascessuali o dei tragitti fistolosi bilio-intestinali o bilio-gastrici, la cui apertura può infettare gravemente il campo operativo. La liberazione delle aderenze non è tanto necessaria per la loro distruzione, poichè di regola si riproducono dopo breve tempo, quanto per aprirsi una sufficiente via di accesso alla cistifellea ed alle vie biliari profonde. Ricordo ancora a questo riguardo, che la vescichetta biliare può essere così ridotta di volume o talmente avviluppata da aderenze, fitte e tenaci, da riuscire molto difficile, talvolta impossibile, il rintracciarla; in tal caso un buon punto di repere, per dirigersi nella sua ricerca, è costituito dall'incisura del bordo epatico, che quasi costantemente corrisponde alla sua sede. Se nelle manovre di isolamento si sono recisi dei tragitti fistolosi o prodotte lacerazioni della parete gastrica od intestinale, si deve procedere immediatamente alla loro chiusura, mediante un'accurata sutura, previa regolarizzazione dei loro margini. Le superfici cruentate dello stomaco e dell'intestino, specialmente quando si sono prodotte anche delle soluzioni di continuo della muscolare, devono essere possibilmente invaginate e, se sono estese, ricoperte con lembi di omento; l'abbandonarle alla riparazione spontanea può essere pericoloso, in quanto possono essere il punto di partenza di perforazioni, con conseguenze talvolta irreparabili.

Trattandosi molto spesso di individui colemici, nei quali ogni

piccolo vaso reciso può essere fonte di gravi emorragie, è bene procedere all'allacciatura diligente di tutte le aderenze sezionate, che mostrano tendenza a sanguinare; le fimbrie ed i tratti di omento con infiltrazione emorragica od infiammatoria devono essere resecati. Questo primo tempo dell'operazione può presentare delle serie difficoltà, specialmente quando le aderenze, estese alla regione subepatica, conglobano anche il coledoco; è necessario allora usare molta prudenza nel loro isolamento, procedendo sempre dall'avanti all'indietro, seguendo come filo conduttore, che non deve mai essere abbandonato, la cistifellea ed il cistico; è questo d'altra parte il mezzo migliore e più sicuro per raggiungere le vie biliari profonde e che permette di evitare confusioni col duodeno o colla vena porta, allorchè il coledoco è molto dilatato ed il legamento gastro-epatico molto ispessito ed avvolto da aderenze.

Compiuta la liberazione e messa bene in evidenza la regione subepatica, si passa, prima di procedere a qualsiasi atto operativo, alla esplorazione digitale diretta delle vie biliari. A questo scopo, introdotto il dito indice nell'*hiatus* di Winslow, si afferra fra questo ed il pollice l'epiploon gastro-epatico; ricordando che il coledoco e l'epatico decorrono lungo il suo margine libero, teso fra il collo della cistifellea ed il duodeno; la vena porta è situata in un piano posteriore ed un po' all'interno e l'arteria epatica, facilmente percepibile alla pulsazione, segue il suo margine sinistro. Con questo procedimento riesce abbastanza facile la palpazione del confluente epatico-cistico e della porzione sopraduodenale del coledoco; le altre porzioni, la retroduodenale e la pancreatica, si esplorano palpandole attraverso il duodeno ed il pancreas. Nei casi, non rari, nei quali le aderenze che inglobano il coledoco, chiudono completamente l'*hiatus* di Winslow, rendendolo impermeabile o direttamente irreperibile, è consigliabile di penetrare nella retrocavità degli epiploon, lacerando, per via ottusa, la porzione flaccida del legamento gastro-epatico, lungo la piccola curvatura dello stomaco; di là può riuscire, al dito esploratore, di trovare il margine libero del piccolo epiploon ed il coledoco che lo attraversa e liberare così, con caute manovre di scollamento, il forame di Winslow obliterato. La testa del pancreas, il fegato, la regione pilorica dello stomaco e specialmente il duodeno, devono essere sistematicamente esplorate; solo con questo procedimento il chirurgo può farsi un concetto esatto delle lesioni che deve riparare.

Spesso però, l'ispezione e la palpazione diretta delle vie biliari non sono sufficienti a togliere ogni dubbio sull'esistenza o meno di calcoli o di ostacoli nelle vie biliari profonde, in quanto tutta la porzione retroduodenale e pancreatica del coledoco sfugge alla esplo-

razione diretta, e non di rado il tatto non è sufficiente a distinguere un calcolo da una linfoghiandola ingrossata (ghiandole linfatiche cancerose per metastasi di un neoplasma del piloro), da un nodulo cicatriziale o neoplastico del coledoco, da una nodosità della testa del pancreas. Per di più, i calcoli molto piccoli, in un coledoco molto dilatato, e quelli incuneati in vicinanza all'ampolla di Vater, con grande facilità sfuggono alla percezione tattile. Per queste ragioni, tutte le volte che il chirurgo rimane in dubbio sui risultati della semplice ispezione e palpazione esterna, come l'ho descritta, deve senza esitazione ricorrere all'ispezione interna per mezzo del cateterismo e se non basta, all'esplorazione diretta dell'ultima porzione del coledoco mediante la mobilizzazione del duodeno, a meno che lo stato generale grave dell'ammalato, la narcosi mal sopportata, la presenza di aderenze non dissecabili, o di ascessi nella regione subepatica ecc., non esigano un atto operativo molto rapido e poco indaginoso.

Il *cateterismo indiretto* delle vie biliari profonde attraverso alla cistifellea, è ormai poco usato per l'ostacolo che oppongono le valvole di Heister al progredire della sonda; anche nei casi rari nei quali riesce possibile, i risultati sono molto incerti, per il fatto che si devono usare delle sonde molto sottili, flessibili, che facilmente si inginocchiano, quando incontrano il minimo ostacolo alla loro progressione, in modo che danno, molto spesso, delle impressioni fallaci. Il cateterismo deve essere praticato con sonde rigide o semirigide; serve molto bene allo scopo un comune isterometro, introdotto attraverso ad una incisione del coledoco od al moncone del dotto cistico residuato alla colecistectomia ed inciso fino al tripode di confluenza; quando il coledoco è molto dilatato l'esplorazione può anche essere fatta con un dito. Generalmente il catetere, prima di sboccare nel duodeno, incontra un sensibile ostacolo quando oltrepassa la papilla, ostacolo che si avverte come una sensazione di scatto, avvertita la quale è prudenza non continuare a spingere la sonda, la quale, inoltrandosi nell'intestino, si inquinerebbe trascinando con sè del materiale settico quando la si ritira. In generale i calcoli trasmettono la sensazione di un contatto rude, più raramente una percezione non molto netta, che può lasciare in dubbio fra un calcolo, una stenosi cicatriziale o neoplastica od una piega della mucosa; in questi casi la palpazione del tratto di canale esplorato, sulla guida del catetere, può essere molto utile alla diagnosi. Ricordo ancora che qualche volta la sonda esploratrice può passare a ridosso di un calcolo senza scatti e senza dare il classico urto ricordato nei trattati, ciò che avviene specialmente in un coledoco molto dilatato, o quando i calcoli sono innicchiati in una estro-

flessione sacciforme delle sue pareti (Kehr, Terrier, Lejars, Quènu). Quando il cateterismo attraverso al coledoco non è possibile per l'esistenza di fitte aderenze, non dissecabili, nella loggia subepatica, le quali rendono il coledoco irreperibile, si può ricorrere al *sondaggio retrogrado* attraverso l'ampolla di Vater. È evidente come questo mezzo di esplorazione debba essere considerato come assolutamente eccezionale; di solito esso costituisce un tempo della coledocotomia transduodenale (Kocher, Kraske, Kehr, Payr, Dejardins ecc.).

Anche *la mobilizzazione del duodeno*, come mezzo di esplorazione, non deve essere praticata sistematicamente, ma soltanto quando tutti gli altri procedimenti descritti non hanno dato risultati sufficienti (Kehr). Dopo aver stirato in basso ed a sinistra l'angolo epatico del colon, il colon ascendente ed il traverso, si incide il peritoneo parietale al davanti del rene destro, a 3-4 cm. dal margine esterno della porzione verticale del duodeno, secondo una linea curva a convessità esterna, estesa dell'angolo duodenale superiore all'inserzione del mesocolon traverso; eseguita l'incisione, si scolla il duodeno da destra a sinistra ed in parte anche il pancreas dai corpi vertebrali, dalla vena cava inferiore e dall'aorta; durante la manovra di scollamento si può avere una sensibile emorragia per lacerazione dei rami di un piccolo plesso venoso retroduodenale, che si trova dietro la parte inferiore della porzione verticale del duodeno. L'esplorazione della testa del pancreas e della porzione terminale del coledoco nella doccia o nel canale retroghiandolare, riesce allora molto facile e sicura colla palpazione digitale. Se l'esplorazione è riuscita negativa, previa accurata emostasi, si ricolloca il duodeno nella sua posizione, chiudendo l'incisione peritoneale mediante un sottile sopraggitto in seta.

Per mettere bene in evidenza le vie biliari, nei casi nei quali si incontrano molte difficoltà, alcuni chirurghi hanno consigliato l'iniezione di aria o di liquidi nelle vie biliari attraverso alla cistifellea, previa cistotomia, od all'ampolla di Vater (Charpand, Smith, Baudouin, Weller von Hook) per mezzo di una siringa o di un comune apparecchio da ipodermoclisi. Questo metodo difficilmente raggiunge lo scopo e non è scevro da pericoli per la distensione che produce delle pareti dei dotti, spesso molto compromesse nella loro resistenza; per ciò è stato completamente abbandonato.

Una operazione sulle vie biliari, come ho detto, assai difficilmente decorre in modo perfettamente asettico, in quanto un inquinamento del campo operativo, sia da parte del contenuto settico della cistifellea e del coledoco o di un ascesso pericolecistico, che da parte dell'intestino o dello stomaco, dati i casi nei quali il chirurgo è chiamato ad operare, è quasi inevitabile anche usando le

massime cautele: inoltre, in seguito alla recisione o lacerazione delle aderenze ed alla dissezione della cistifellea dal fegato, quasi sempre si verificano delle emorragie, che non possono essere frenate con allacciature e che, specialmente negli itterici, continuano per un certo tempo anche dopo l'operazione; lo stesso dicasi della frequente lacerazione dei piccoli vasi biliari che decorrono nel tessuto epatico della *fovea cistica* o di dotti accessori che da essa si portano direttamente alla cistifellea, lacerazioni che generalmente producono uno stillicidio di bile, la quale si raccoglie nella parte più declive della loggia subepatica. Le conseguenze del ristagno di bile o di sangue, in un campo generalmente inquinato, sono facilmente concepibili per cui non ha bisogno di ulteriori dimostrazioni la necessità, quasi assoluta, di non mai chiudere completamente la ferita laparotomica, salvo casi eccezionalmente favorevoli, ma di lasciarvi sempre un'apertura sufficiente per il drenaggio. Su questa necessità oggi si accorda la grande maggioranza dei chirurghi, ad accezione di pochi, quali il Rotter, Witzel, Riedel, Mayo, i quali sostengono, che il drenaggio, specialmente se molto esteso, presenta molti inconvenienti, talvolta tanto gravi da rappresentare un serio pericolo. La chiusura incompleta della ferita laparotomica, essi dicono, prolunga di molto il periodo di cicatrizzazione, predispone agli sventramenti postoperatorî e favorisce l'infezione secondaria della ferita, fino alle parti più profonde, da parte di germi che dalla superficie esterna migrano in profondità lungo il drenaggio; oltre a ciò, il drenaggio, e specialmente il tamponamento, determinano la formazione di aderenze molto estese ed il loro allontanamento è causa di gravi sofferenze per gli ammalati. Tali inconvenienti, di scarsa importanza se si considerano i pericoli di un ristagno settico nella cavità addominale, possono soltanto preoccupare quei chirurghi, i quali, come W. Mayo, Riedel e Witzel, sono soliti ad aggredire le vie biliari molto precocemente, quando cioè le lesioni infiammatorie sono minime ed il compito dell'operatore è limitato all'asportazione di una cistifellea pochissimo alterata, libera o quasi da aderenze ed estirpabile anche per via sottosierosa; in questi casi una buona sistemazione del cistico ed una esatta peritoneizzazione del letto epatico, possono anche rendere inutile il drenaggio, per quanto non sia raro il caso in cui si formano, fra la superficie cruentata del fegato ed i lembi di sierosa che la ricoprono, delle raccolte ematico-biliari le quali possono essere causa di complicanze postoperatorie talvolta preoccupanti (meteorismo, dolori locali violenti, paresi intestinale). Il vantaggio del drenaggio, oltre ad impedire il ristagno, risulta ancora più evidente quando si pensi alla possibilità che si rilasci il laccio del dotto cistico, eventualità tutt'altro che eccezionale, o ceda la le-

gatura dell'arteria cistica, accidenti i quali, ad addome chiuso, vengono dianosticati troppo tardi per poter essere riparati con successo; il drenaggio ne costituisce invece una spia e, per quanto riguarda l'apertura del moncone del cistico, anche la cura, in quanto assicura il deflusso della bile all'esterno.

Non è possibile lo stabilire delle regole fisse circa le modalità colle quali il drenaggio deve essere applicato; esse variano da caso a caso, in relazione al tipo di operazione che si è compiuta ed alle condizioni nelle quali si è svolta. Così, ad esempio, in seguito alla semplice ectomia di una cistifellea poco alterata, si può chiudere quasi completamente la ferita laparotomica, lasciando soltanto una apertura appena sufficiente a dar passaggio ad un sottile zaffo o meglio ad un piccolo tubo di gomma, avvolto in striscie di garza, che si spinge in profondità fino a contatto col moncone del dotto cistico, adagiandolo lungo il letto epatico cruentato. Se invece durante l'ectomia si è verificata la lacerazione delle pareti della cistifellea, con spandimento di bile, o l'apertura di un ascesso pericolecistico, il drenaggio deve essere molto più ampio ed esteso a buona parte della loggia subepatica.

Nella coledocotomia con drenaggio, la disposizione degli zaffi richiede speciale cura ed attenzione; essi devono essere posti in modo da circoscrivere, nella regione subepatica, uno spazio imbutiforme, sul cui fondo si trova il tratto di coledoco inciso e drenato (Kehr). Secondo le regole dettate dal Kehr, il più strenuo sostenitore del tamponamento, uno zaffo, costituito da una spessa striscia di garza, deve essere posto in modo da otturare completamente il foro di Winslow, allo scopo di evitare uno spandimento di bile o di altre secrezioni nella retrocavità degli epiploon; la parte mediana di detto zaffo, strisciando lungo il letto epatico, deve fuoruscire dalla ferita laparotomica, seguendo il tragitto più breve. Un secondo ed un terzo tampone, pure di garza, vengono posti attorno al tubo di gomma che drena il coledoco o l'epatico, in modo da isolare, all'interno, il duodeno, in basso e all'esterno il colon e la massa del tenue. Un esteso tamponamento come quello descritto, che per quanto riguarda la mia esperienza, corrisponde praticamente in modo perfetto, non soltanto costituisce un drenaggio completo e sicuro del vasto campo nel quale si è svolta l'operazione, ma permette in secondo tempo un abbastanza facile accesso al coledoco, per tutte quelle manovre accessorie (cateterismo, lavaggi, asportazione secondaria di calcoli), che eventualmente si rendessero necessarie nel decorso postoperatorio. Come regola generale il tamponamento non deve essere troppo serrato, specialmente a contatto col duodeno, per evitare la formazione di ulcerazioni da compressione od occlusioni temporanee del suo lume, le quali possono es-

sere causa di gravi disturbi gastrici, decorrenti colla sindrome della dilatazione acuta dello stomaco.

Fra gli inconvenienti del drenaggio, sui quali hanno tanto polemizzato i suoi oppositori, lo sventramento è quello che deve essere preso in maggiore considerazione, malgrado il Kehr lo abbia osservato nel 3%-4% dei casi, e negli ultimi 400 interventi soltanto in due. Nella produzione dell'ernia ventrale postolaparotomica, più che la mancata chiusura della ferita, hanno importanza, come si è già detto, i processi suppurativi delle pareti, i quali, specialmente in chirurgia biliare, possono svilupparsi anche in seguito ad una completa sutura, con conseguenze anche più deleterie. L'inquinamento secondario del campo operativo, per parte di germi migranti dalla superficie esterna in profondità, è un inconveniente di ben poca importanza; la ferita, quando non si siano sviluppati processi suppurativi gravi, imputabili ad una infezione delle pareti che si è prodotta durante l'atto operativo, granuleggia rapidamente e vivacemente, con scarsissima secrezione, tanto da permettere in molti casi la sua sutura secondaria, che ne accelera di molto la cicatrizzazione cogli esiti più perfetti, talvolta nello spazio di 25-30 giorni, anche per le incisioni più ampie. Riguardo alle aderenze, esse si producono spesso anche nelle operazioni addominali seguite dalla chiusura completa della parete.

È un fatto indiscutibile, e chiunque abbia una certa esperienza può averlo constatato, che coll'uso sistematico del drenaggio il decorso postoperatorio è senza confronti molto più regolare che nei casi in cui si è proceduto alla completa chiusura della incisione laparotomica, nei quali, fenomeni di peritonismo, talora preoccupanti, sono molto frequenti. La necessità del drenaggio è poi anche dimostrata dal fatto, che nella ferita drenata la prima medicazione è quasi sempre intrisa di una discreta quantità di bile e di sangue che, senza l'uso del drenaggio, avrebbero ristagnato nella cavità addominale.

Mayo Robson preferisce suturare completamente la ferita addominale e introdurre invece un tubo a drenaggio attraverso una bottoniera praticata nella regione lombare, in modo che la sua estremità abbia a pescare nello spazio circoscritto, in alto, dal lobo destro del fegato, in basso dalla porzione ascendente del mesocolon trasverso che all'interno ricopre il duodeno, all'esterno, dal peritoneo che riveste la parete fino alla cresta iliaca, posteriormente, dal mesocolon ascendente, che ricopre il rene. Non ho nessuna esperienza personale per poter dare un giudizio su questo metodo; posso soltanto dire che è assai poco usato e che la grande maggioranza dei chirurghi non ha mai pensato di servirsene, dati gli ottimi risultati pratici forniti dal drenaggio anteriore.

Da alcuni chirurghi (Delore e Arnaud) è stata recentemente pro-

posta l'esclusione della loggia subepatica, la quale consiste nell'isolare il campo nel quale si è svolta l'operazione, dal resto della cavità addominale, suturando al peritoneo parietale (un po' al di sotto del margine inferiore od interno della ferita, secondo che si è praticata una incisione obliqua o verticale) il colon trasverso a destra e la porzione verticale del duodeno e la faccia anteriore all'antro pilorico verso la linea mediana; l'esclusione può essere anche completata e rinforzata per mezzo del grande omento. Nella loggia così isolata, si lascia un piccolo tubo a drenaggio e si procede alla sutura completa dell'incisione laparotomica. Non ho mai visto praticare questo procedimento, che i suoi ideatori chiamano fisiologico, non so in base a quale concetto; ad ogni modo non credo possa offrire dei grandi vantaggi, in quanto complica l'atto operativo senza eliminare completamente gli inconvenienti del drenaggio.

Riguardo alla chiusura della ferita laparotomica, la tecnica da seguirsi non differisce di molto da quella in uso per le incisioni laparotomiche in genere. Nei casi nei quali l'operazione è stata molto lunga e le condizioni dell'ammalato richiedono rapidità di esecuzione è consigliabile la sutura sottocutanea in massa, a punti staccati, in seta od in filo metallico; in casi normali è meglio procedere, quando si sia praticata una delle incisioni del Kehr o transrettale, alla sutura a doppio strato, di cui il primo riunisce il peritoneo, la guaina posteriore del muscolo retto ed il muscolo stesso, ed il secondo la guaina aponeurotica anteriore; la sutura per piani del peritoneo, dell'aponeurosi e del muscolo, data la trazione spesso energica che bisogna fare per riunire i margini della ferita, molto divaricati, non riesce che assai raramente possibile; il peritoneo e la guaina posteriore del retto non sono abbastanza resistenti e si lacerano molto facilmente. Quando durante l'operazione vi è stato spandimento di materiale settico, è consigliabile di lasciare completamente aperto il sottocutaneo, il quale va facilmente soggetto a suppurazioni, spesso con larghe e rapide infiltrazioni flemmonose, le quali possono giungere fino alla regione del fianco destro e lombare; la sua sutura, se non intervengono suppurazioni, può essere fatta in secondo tempo e con esito sicuro, facendola precedere dall'avvicinamento graduale dei margini con liste di cerotto. Tale procedimento è particolarmente raccomandabile negli individui molto grassi e nei colemici, nei quali sono molto facili le emorragie del sottocutaneo, con formazione di ematomi, i quali suppurano con grande facilità.

Come materiale di sutura è consigliabile la seta, a punti staccati, pei piani profondi, ed il catgut per il piano superficiale; anche la sutura metallica, con filo d'argento o di bronzo-alluminio, è particolarmente adatta ai casi in cui è da temersi una suppurazione parietale.

3. - Trattamento chirurgico della calcolosi delle vie biliari accessorie.

Dei numerosi processi operativi destinati alla cura chirurgica della litiasi della cistifellea e del cistico, molti, come la colelitotrisia, la cisticotomia, la colecistendisi, appartengono ormai alla storia dei primi tentativi; oggi che la chirurgia della litiasi ha come postulato fondamentale, non tanto l'allontanamento dei calcoli, quanto la soppressione della stasi e dell'infezione, sono state completamente sostituite, ed in modo definitivo, dalla colecistostomia e dalla colecistectomia, due operazioni da tempo soggette a continue discussioni, sia nei riguardi delle loro rispettive indicazioni, che dei vantaggi ed inconvenienti che ciascuna di esse presenta; attualmente un accordo perfetto non si può dire ancora raggiunto, per quanto, col progredire dell'esperienza clinica ed operativa ed in virtù di una più esatta conoscenza dell'anatomia patologica della malattia, la colecistectomia abbia guadagnato molto terreno, anche fra i suoi più tenaci avversari. Le statistiche dei fratelli Mayo, in tempi non molto lontani i più strenui sostenitori della cistostomia, ne sono la migliore dimostrazione; sopra 1500 operazioni sulle vie biliari, eseguite dal 1891 a tutto il 1906, figuravano 845 colecistostomie di fronte a 319 colecistectomie, nel mentre sopra 2037 interventi eseguiti dal 1915 al 1918 (Judd, *Annals of Surgery*, pag. 304 - 1918) l'ectomia venne eseguita nell'80% dei casi (776 volte nel solo anno 1915-1916, con una mortalità dell'1.77%).

La *colecistostomia* fu una delle prime operazioni praticate e venne considerata, per molto tempo, come l'operazione di elezione, in quanto rispondeva a tre requisiti, dal punto di vista chirurgico e terapeutico fondamentali, e cioè di essere di facile e rapida esecuzione, di essere gravata da una percentuale di mortalità minima e di provvedere, oltre che all'allontanamento dei calcoli, al drenaggio della cistifellea e delle vie biliari extra- ed intraepatiche.

Col moltiplicarsi degli interventi operativi, i cui reperti dimostravano sempre più l'importanza dell'infezione e delle lesioni infiammatorie di fronte ai calcoli, e specialmente in seguito allo studio dei loro esiti prossimi e lontani, si è andato sempre più facendo strada, fra i chirurghi, il convincimento della necessità di operazioni più radicali, non imputabili delle deficienze e dei frequenti inconvenienti della cistostomia, molto superiori ai vantaggi che le venivano e vengono tuttora riconosciuti da alcuni autori.

Colla *cistostomia*, il drenaggio delle vie biliari profonde riesce generalmente incompleto ed insufficiente, e non è sempre realizzabile quando esiste una ostruzione del cistico per calcoli o per stenosi cicatriziali, che durante l'atto operativo possono anche sfuggire all'esplorazione, specialmente quando il cistico è molto lungo e decorre, per un certo tratto, parallelamente od a spirale attorno all'epatico, dal quale difficilmente si può distinguere anche col sondaggio. Col semplice drenaggio della cistifellea si può ammettere la guarigione di una colecistite sierosa od ulcerosa ai primi stadi, ma non è possibile sperare nella riparazione anatomica completa e definitiva, con ripristino funzionale dell'organo, delle gravi lesioni che caratterizzano le forme ulcerose gravi ed ulcero-flemmonose recidivanti, sia nel periodo di evoluzione, che di stato o di riparazione cicatriziale, forme che costituiscono la grande maggioranza delle colecistiti calcolose che richiedono l'opera del chirurgo. Colla colecistostomia molto spesso si abbandona nella cavità addominale un organo non perfettamente guarito, che nasconde nelle sue pareti le cause di recidive infiammatorie prossime o lontane, e che non può più svolgere le sue funzioni in condizioni sufficienti per evitare la stasi. D'altra parte, quando la cistifellea è molto alterata od in preda a lesioni cicatriziali sclero-atrofiche, la stomia diventa una operazione non soltanto difficile, ma spesso tecnicamente impossibile. Anche nelle cistifellee con alterazioni apparentemente leggere, spesso si trovano, all'esame istologico, numerosi ascessolini intraparietali (Aschoff, Marchetti, Borghi), che difficilmente possono venire riparati colla stomia (Donati), numerosi canali di Luschka ed invaginazioni ghiandolari tubolari, sul cui fondo possono rimanere per lungo tempo annidati i germi dell'infezione, allo stato di latenza. Ricordo ancora l'esistenza dei " calcoli intramurali „ e la possibile persistenza, anche dopo un drenaggio prolungato, di piccole concrezioni rimaste fra le pieghe valvolari del dotto cistico (Moynihan), che possono costituire altrettante cause d'insuccesso e di recidive infiammatorie e calcolose postoperatorie (ved. pag. 156).

Non di rado si è osservata, in seguito a questa operazione, la persistenza di una fistola biliare, dovuta, sia a calcoli rimasti nel coledoco, che ad un inginocchiamento delle vie biliari profonde in corrispondenza dello sbocco del cistico, per lo stiramento determinato dalla retrazione alla quale abitualmente va soggetta la cistifellea in seguito alla stomia, nonchè dalla sua fissazione alla parete addominale. Con frequenza ancora maggiore si sono visti residuare dei tragitti fistolosi a secrezione mucosa e mucopurulenta, la cui causa va ricercata, sia in una occlusione del cistico, determinata da una stenosi cicatriziale preesistente all'atto operatorio o che si è andata ordendo

in seguito, come esito di un processo ulcerativo, o da un calcolo passato inosservato durante l'operazione, sia anche dal persistere nella cistifellea e nel cistico stesso del processo infiammatorio, che il drenaggio, anche prolungato, non è stato sufficiente a guarire. Altri inconvenienti della cistostomia sono i disturbi postumi dovuti alle aderenze che si stabiliscono fra la cistifellea, il piloro, il duodeno, il colon, e specialmente colla parete addominale, anche se l'operazione è stata praticata col metodo di Poppert, disturbi consistenti in dolori vivi, spesso ad insorgenza periodica, simulanti delle vere e proprie coliche epatiche, chiamate dagli autori tedeschi "Adhäsion Koliken„; più raramente, come ho detto, tali aderenze possono essere causa di stiramenti ed inflessioni delle vie biliari principali con sintomi di occlusione biliare.

Si è tanto detto e ripetuto, e molti lo sostengono ancora, che la cistostomia ha il vantaggio di essere una operazione molto rapida e di facile esecuzione; ciò si poteva sostenere quando l'intervento si limitava al semplice scoprimento della cistifellea ed alla sua fissazione; oggi, l'intervento per calcolosi, qualunque sia il metodo di scelta, esige, ad eccezione dei casi di assoluta impossibilità, una esplorazione completa e diligente di tutta la regione subepatica, delle vie biliari profonde e del pancreas, ciò che spesso, specialmente quando esistono delle aderenze, rappresenta il tempo più difficile di tutta l'operazione; così intesa anche la colecistostomia non è più un intervento tanto semplice e tanto rapido.

Riguardo poi alla mortalità, se un tempo esisteva una forte differenza, sicuramente imputabile all'operazione, fra l'ectomia e la stomia, a vantaggio di quest'ultima, oggi che la tecnica operativa delle vie biliari è notevolmente migliorata, ciò non si può più sostenere (1); emorragie dell'arteria cistica e del letto epatico, tali da compromettere la vita del paziente, sono oggi eventualità molto rare, abbastanza facilmente evitabili con una tecnica prudente e ben disciplinata. Volendo quindi fare un bilancio fra i vantaggi e gli inconvenienti prossimi e lontani della colecistostomia, riesce facile comprendere, come il campo delle indicazioni di questa operazione sia andato molto restringendosi e come sia logico il dare la preferenza all'ectomia, associata o meno, a seconda delle circostanze, al drenaggio delle vie biliari profonde, come ad un metodo assai più razionale e radicale. I vantaggi offerti dall'*ectomia* sono evidenti ed indiscutibili: in primo luogo sopprime definitivamente la principale sede di formazione dei

---

(1) Mi riferisco, a questo proposito, alle più recenti statistiche di Kehr, W. Mayo, Witzel e Von Bardeleben, che danno rispettivamente una mortalità per l'ectomia, del 2%, 1.77%, del 0,2% e del 3%, cifre uguali o di pochissimo superiori alle percentuali di mortalità relative alla colecistostomia 1.47% (W. Mayo), 1.8% (Kehr), 2.5 % (Körte), 4.29 % (Bardeleben).

calcoli e nello stesso tempo un organo cronicamente infetto e funzionalmente insufficiente, almeno nella grande maggioranza dei casi di pertinenza chirurgica; a questo proposito mi riferisco ancora una volta allo studio relativo alle alterazioni istologiche delle cistifellee, che solitamente vengono asportate al tavolo operatorio, ed al modesto contributo portato dalla mia osservazione personale (ved. tabella n.° 2 a pag. 45).

Coll'asportazione di una cistifellea cronicamente infiammata si libera un ammalato dalla minaccia incombente del possibile sviluppo di un carcinoma, eventualità che praticamente, a prescindere da qualsiasi discussione teorica, è sempre da prendere in seria considerazione. Si è rimproverato e si rimprovera ancora alla colecistectomia la soppressione di un organo fisiologicamente utile, se non necessario, all'economia generale dell'organismo, in quanto la cistifellea non solo costituisce un organo serbatoio, ma anche un modificatore della composizione della bile ed un regolatore del suo deflusso. La vescichetta biliare, in virtù del muco che secernono le sue pareti (secondo Mayo Robson fino a 72 cmc. al giorno), modifica la bile, rendendola meno tossica ed irritante, specialmente per il pancreas, nel quale l'iniezione endocanalicolare di bile, raccolta direttamente dall'epatico, determinerebbe, secondo Flexner, dei processi infiammatorî; la colecistectomia, secondo Robson, potrebbe quindi avere, come temibile conseguenza, lo sviluppo di una pancreatite cronica, contrariamente a quanto sostiene il Kehr, il quale considera invece come un gran vantaggio dell'ectomia, l'asportazione di un organo che costituisce una possibile sorgente di infezione per la ghiandola pancreatica, date le intime e dirette connessioni linfatiche esistenti fra quest'ultima e la cistifellea. Quale delle due opinioni sia la più attendibile è difficile dire; sta però il fatto, che in seguito all'ectomia, ad eccezione di Robson, nessun chirurgo ha mai potuto constatare lo sviluppo di una pancreatite, ad essa imputabile con certezza.

Coll'asportazione della cistifellea, sostengono altri (Oddi, Bronwale, Mayo Robson, Delore, Rost, Judd e Mann ecc.) l'organismo viene privato di un importante regolatore della pressione nelle vie biliari intra- ed extraepatiche, il quale facilita e provoca, colle sue periodiche contrazioni, il deflusso della bile nel momento in cui il chimo passa nel duodeno. Sono note le esperienze di Oddi sui cani, il quale già nel 1888 aveva osservato, che in seguito all'ectomia si produceva una notevole dilatazione di tutto l'albero biliare e la formazione di una nuova cistifellea, a spese del dotto cistico, senza però che negli animali, così operati, si manifestasse alcun disturbo; tali risultati vennero confermati da Voogt, von Haberer e Clairmont,

Hautefort, e più recentemente dal Poggi, Delore e Cotte, Rost, Judd e Mann (Rochester). Gli studi del Rost (Heideiberg) sono certamente fra i più completi e quelli che dal punto di vista chirurgico offrono il maggior interesse. Dai risultati delle sue esperienze, praticate in cani operati di fistola duodenale, la quale permette di raccogliere la bile direttamente alla sua uscita dall'ampolla di Vater, emersero le seguenti conclusioni: 1°) Nei cani operati di colecistectomia, l'evacuazione biliare nell'intestino diventa in primo tempo continua, per tornare in molti casi intermittente, con un ritmo quasi normale, dopo alcuni mesi dall'operazione; — 2°) le modificazioni delle secrezioni biliare e pancreatica, generalmente diminuite in seguito all'ectomia, non esercitano alcuna sensibile influenza, sia sui processi di digestione, che di assimilazione; — 3°) dal punto di vista anatomo-patologico si constata, negli animali ridivenuti continenti dopo l'ectomia, una dilatazione considerevole dei canali biliari, ma limitata ai soli dotti extraepatici, ed una ipertrofia dello sfintere ampollare; negli animali rimasti incontinenti, e cioè ad evacuazione biliare continua, la dilatazione dei dotti biliari manca completamente; in nessun caso vennero constatate alterazioni a carico del fegato. Risultati analoghi ottennero Judd e Mann, i quali constatarono, in seguito all'ectomia, una modica dilatazione limitata alle vie extraepatiche, che non si produceva affatto se all'asportazione della cistifellea veniva associata la escisione dello sfintere di Oddi (1). La dilatazione del coledoco venne anche riscontrata all'autopsia di individui ectomizzati, ad una certa distanza dall'operazione, ma non vennero mai osservate ectasie delle vie intraepatiche (Rost, Robson).

Coi risultati di queste esperienze ed osservazioni, cade il dubbio, tante volte espresso dai partigiani della colecistostomia, che in seguito alla dilatazione delle vie biliari intraepatiche, che succede all'ectomia, si abbia a determinare una stasi ed un aumento di pressione endocanalicolare, deleteria per la cellula epatica e causa di alterazioni del fegato, fino alla cirrosi. Anche l'obbiezione di Robson, che la dilatazione possa trasformare il coledoco in un serbatoio, nel quale si possono verificare le medesime condizioni (stasi ed infezione), che nella cistifellea favoriscono o determinano la formazione dei calcoli, non mi sembra meritevole di seria considerazione; in primo luogo l'ectasia del coledoco, almeno in base ai reperti sperimentali ed anatomo-patologici attualmente noti, non è che molto relativa, e secondariamente, l'esperienza lo dimostra, il deflusso

(1) Normalmente lo sfintere di Oddi può sopportare una pressione fino ai 640 mm. d'acqua, nel mentre la pressione della secrezione biliare non oltrepassa i 360 mm. È quindi ammissibile che realmente la dilatazione dei dotti biliari, in seguito alla colecistectomia, sia da attribuirsi alla tonicità dello sfintere.

della bile nell'intestino, in seguito all'asportazione della cistifellea, tende a farsi continuo od intermittente, con brevissimi periodi d'intervallo, condizione questa che mi sembra tutt'altro che favorevole alla stasi.

Le alterazioni del chimismo gastrico, consistenti in un ipo- ed anacloridria, constatate con molta frequenza in seguito alla colecistectomia (Hohlweg e Schmidt, Rohde, Fravel, Leedé, Boss), costituirebbe, secondo alcuni, un altro serio inconveniente imputabile alla colecistectomia. L'appunto è facilmente confutabile, in quanto le stesse alterazioni del chimismo gastrico si notano, con altrettanta frequenza, (Hohlweg, Puglisi Allegra, Rost, Wohl, Fravel ecc.) negli ammalati di colecistite cronica o di semplice idrope calcoloso della cistifellea; l'ectomia, almeno da questo punto di vista, non determinerebbe quindi, nella grande maggioranza dei casi, alcun mutamento nella funzionalità gastrica.

A tutte queste obbiezioni, che da anni vanno ripetendosi con singolare insistenza in tutte le discussioni fra sostenitori ed avversari della colecistectomia, l'osservazione clinica può rispondere in modo categorico, che negli operati di colecistectomia ben difficilmente si manifestano dei disturbi riferibili all'asportazione della cistifellea; le turbe gastrointestinali, consistenti in vomiti, ipersensibilità gastrica, costipazioni, sensazioni dolorose, continue ed intermittenti, all'ipocondrio ed all'epigastrio che, secondo Friedmann, si osserverebbero nel 27% degli ectomizzati, sono piuttosto imputabili alle aderenze che generalmente ed inevitabilmente si ricostruiscono, in seguito all'operazione, fra la superficie inferiore del fegato, lo stomaco ed il duodeno. D'altra parte, che la cistifellea non debba essere considerata come un organo necessario, nè molto utile all'economia dell'organismo, lo dimostra l'anatomia comparata, in quanto alcuni mammiferi (cavallo e rinoceronte) ed ovipari (struzzo e piccione) ne sono privi.

Se oltre a questi fatti che sono andato enumerando si considera, che il maggior numero delle cistifellee estirpate presenta alterazioni anatomiche così profonde, da potersi considerare come irreparabili, almeno in misura compatibile con un ripristino funzionale, risulta evidente, come per avversare la colecistectomia siano necessari altri argomenti meno facilmente confutabili. Ora, l'unico fra questi, che ancora può ritenersi come indubbiamente favorevole alla colecistostomia è che essa, come dice il Lejars, "riserva l'avvenire„, in quanto la cistifellea conservata costituisce sempre un prezioso punto di repere per un eventuale intervento secondario sulle vie biliari profonde, ed un mezzo facile per la derivazione permanente della bile, mediante una cistogastrostomia od una cistoenteroanastomosi. Questo

argomento, come ripeto, non del tutto privo di valore, doveva però essere preso in maggior considerazione quando le operazioni che si eseguivano per calcolosi, ancora timide e difettose di tecnica, riuscivano incomplete, e quindi con maggiore facilità erano seguite da recidive calcolose o da complicazioni d'altro genere, la cui percentuale si è andata continuamente riducendo.

Riescono assai convincenti, in proposito, alcuni interessanti dati statistici pubblicati dal Kehr, coi quali dimostra, con cifre eloquenti, quanta importanza abbia avuto, riguardo alle recidive, l'introduzione, nella chirurgia biliare, di operazioni complete e radicali, unitamente a norme di tecnica precise e ben disciplinate. In una prima serie di 153 operazioni eseguite dal 1890 al 1896, l'epoca degli interventi conservativi (colecistostomia, colecistendesi, cisticotomia) il Kehr fu obbligato ad intervenire, con una seconda laparotomia, ventiquattro volte, e tre volte con una terza, cioè nel 18% dei casi operati; in un'altra di 273 interventi praticati nel 1911, il numero delle laparotomie secondarie si ridusse a dodici, di cui otto in seguito a colecistostomia. Nella prima serie, il Kehr aveva lasciato dei calcoli nelle vie biliari profonde nel 4% dei casi, e nella seconda soltanto nel 0.9%. Negli ultimi anni della sua attività chirurgica, nei quali praticò quasi sistematicamente l'ectomia, molto spesso accompagnata al drenaggio dell'epatico, la percentuale degli interventi secondari andò ancora notevolmente riducendosi. Negli ultimi 300 casi pubblicati nel 1915, intervenne, con una seconda laparotomia, in tre soli casi, e più precisamente per crisi dolorose e disturbi gastrici da aderenze gastro-epatiche ed epatoduodenali.

Rimangono però sempre a considerare i casi nei quali ulteriori operazioni vengono imposte da occlusioni del coledoco, dovute a stenosi cicatriziali, inflessioni prodotte da aderenze, a pressioni esercitate dalla testa del pancreas, cronicamento infiammato, ed i casi nei quali, malgrado una esplorazione diligente ed un drenaggio prolungato, venne dimenticato o passò inavvertito qualche calcolo nelle vie biliari profonde; oltre a ciò, anche se la sterilizzazione completa delle vie biliari fu raggiunta, può svilupparsi una nuova infezione, tale da reclamare una seconda operazione. In simili circostanze, qualora, in assenza della cistifellea, riesca impossibile rintracciare il coledoco nella sua porzione sopraduodenale, è sempre possibile ricorrere ad una coledocotomia retro- o transduodenale, operazioni certamente complicate e non scevre di pericoli, ma che ammettono una altissima percentuale di esiti fortunati, specialmente in questi ultimi tempi, nei quali questi interventi sono stati ben disciplinati. Nella eventualità, del resto rara, di dover ricorrere assolutamente alla deviazione permanente della bile, nei casi cioè di stenosi inamovibili

del coledoco (neoplasie, pancreatiti croniche, stenosi cicatriziali gravi) l'assenza della cistifellea rappresenta certamente un grave inconveniente, al quale si è cercato di riparare colla creazione di anastomosi fra lo stomaco e l'intestino coll'epatico ed il coledoco, o coi canali intraepatici (epato-colangio-enterostomia). È però da notare, che in questi casi, la dilatazione, spesso notevole, alla quale vanno soggetti i dotti biliari a monte dell'ostacolo, facilitano di molto queste operazioni, con ottime probabilità di successo (60-70% circa), come risulta dai casi pubblicati dal Riedel, Czerny, Kehr, Sasse, Braun, Courvoisier, Robson, Delbet, Dujarier ecc.; nelle stenosi cicatriziali gravi, anche la resezione del tratto stenotico, seguìta dall'anastomosi termino-terminale o da una operazione di plastica, può dare, nelle mani di un abile operatore, qualche buon successo.

Tutte queste considerazioni, fondate sull'esperienza clinica-operativa e sulle odierne nozioni relative alla patogenesi ed all'anatomia patologica della colelitiasi, sono più che sufficienti a giustificare la preferenza, che dalla grande maggioranza dei chirurghi (1) viene data alla colecistectomia di fronte alla cistostomia, la quale attualmente conserva ancora un'esigua schiera di sostenitori e di simpatizzanti; ad essa appartengono, almeno da quanto risulta dalle loro ultime pubblicazioni, Mayo Robson, Deaver, Moynihan, Waterhouse in Inghilterra, Villard, Novè Josserand, Pauchet, Delagénière, Monod in Francia, Novaro, Giordano, Schiassi, Pasanisi, Padula in Italia, Friedmann, Mack, Capelle, Steinthal in Germania ecc. Quasi tutti questi autori riservano l'ectomia soltanto nel cancro, nell'empiema, con gravi alterazioni dalle pareti cistiche, e nell'idrope della cistifellea, nei casi di occlusione cicatriziale od ulcerazioni del cistico, nelle colecistiti atrofiche o croniche recidivanti con perforazioni o gravi lesioni parietali (Mayo Robson). Il loro attaccamento alla *stomia,* molto probabilmente dipende dal fatto, che quasi tutti i chirurghi citati figurano fra i partigiani più fervidi dell'intervento precoce, quando cioè la cistifellea è ancora assai poco alterata, almeno nelle apparenze macroscopiche; è quindi assai probabile, che qualora dovessero eseguire i loro interventi nelle condizioni in cui abitualmente gli ammalati vengono passati dalla cura medica al trat-

(1) Per citarne i principali, ricorderò:

In Italia. — D'Antona, Carle, Burci, Alessandri, Tusini, Biondi, Margarucci, B. Rossi, D'Urso, De Paoli, Giannettasio, Maiocchi ecc.

In Germania. — Körte, Kehr, Riedel, Kümmel, Witzel, Courvoisier, Czerny, Von Bardeleben, Lilienthal, Heidenhain, Von Peters, Arnsperger, Rohde ecc.

In Francia. — Lejars, Tuffier, Hartmann, Schwartz, J. Faure, Poncet, Gosset, Gérard-Marchand, Reinier, Routier, Cotte, Leriche, Guenot ecc. ecc.

In America ed Inghilterra. — F. Lund, C. e W. Mayo, Fowler, Bland Sutton, D'Arcy Power, Ward. Consins, ecc.

tamento chirurgico, secondo le indicazioni da me esposte, diventerebbero anch'essi degli ectomisti o per lo meno restringerebbero di molto il campo delle operazioni conservatrici. Attualmente tale tendenza pare vada sempre più accentuandosi, tantochè, fra non molto, il famoso dissidio fra *stomisti* ed *ectomisti* potrà dirsi definitivamente composto. I fratelli Mayo, ad esempio, se si deve giudicare dalle più recenti statistiche e dai risultati delle esperienze che si vanno compiendo nella loro Clinica (Judd e Mann), possono oramai considerarsi come dei convertiti all'*ectomia*.

Con tutto ciò non è detto che la colecistostomia debba essere completamente radiata dal campo della chirurgia biliare; anch'essa può avere qualche indicazione precisa e rendere ottimi servizi, e cioè in casi di estrema urgenza (colecistiti acutissime, gangrenose o purulente, con stato setticemico grave), quando le condizioni generali dell'ammalato esigono un atto operativo molto rapido ed il meno lesivo possibile (nei soggetti di età molto avanzata, in individui cachettici ed in quelli in cui il rene ed il fegato sono seriamente compromessi nelle loro funzioni) ed in tutte quelle condizioni (fitte e tenaci aderenze nella regione sottoepatica, individui molto corpulenti o che sopportano male la narcosi), nelle quali, per difficoltà tecniche, l'ectomia riesce molto malagevole o addirittura impossibile. A queste indicazioni si potrebbero anche aggiungere quei casi, nei quali, non esistendo calcoli nel coledoco, nè essendovi mai stati sintomi di angiocolite, la cistifellea presenta alterazioni minime, per quanto, come già dissi, non sia possibile giudicare, in base alle apparenze macroscopiche, la reale entità delle lesioni, che soltanto l'esame istologico può rivelare.

La coesistenza di una colecistite calcolosa con una pancreatite cronica, costituisce pure un'altra condizione nella quale l'opportunità di una colecistostomia può e deve essere discussa; benchè l'ectomia col drenaggio dell'epatico sia ritenuto, in questi casi, il metodo ideale, pure ritengo, che quando la cistifellea non è molto alterata, la stomia debba essere presa in seria considerazione, specialmente se si tratta, come avviene di frequente nelle affezioni pancreatiche, di individui molto deperiti.

Non credo sia possibile schematizzare maggiormente le indicazioni della cistostomia; vi possono essere altri casi e circostanze, valutabili soltanto al tavolo operatorio, nei quali questa operazione può costituire un'ottima risorsa e fors'anche l'unica via di successo; spetta al senso critico ed all'intuito clinico del chirurgo il determinarle caso per caso.

Riguardo alle indicazioni della colecistectomia, l'accordo fra i suoi sostenitori si può dire oramai completo e definitivo per le forme

di colecistiti croniche, per l'empiema e l'idrope della cistifellea e per la pericolecistite adesiva; non altrettanto si può dire riguardo alle colecistiti acute, purulente, emorragiche e gangrenose. Il Kehr, ad esempio, sostiene la necessità dell'ectomia nelle forme gangrenose, ed il drenaggio della cistifellea nelle forme purulente, mentre altri, (Riedel, Körte, Kümmel, Braun, Trendelenburg, Hofmeister, Poncet, Cotte, Leriche ecc.) danno l'assoluta preferenza all'estirpazione della cistifellea, seguita da un esteso drenaggio della regione subepatica e, se occorre, anche del resto della cavità addominale. Parrebbe a tutta prima, che la questione dovesse essere facilmente risolta per analogia con quanto è avvenuto per l'appendicite acuta, nella quale si asporta l'appendice tutte le volte che è possibile, ma in pratica non è così; il chirurgo si trova spesso combattuto fra il desiderio di un intervento radicale, che toglie definitivamente di mezzo la cistifellea, le cui gravi alterazioni costituiscono sempre una minaccia di recidive fulminee, spesso fatali, ed il timore di superare, colle manovre che esige una colecistectomia, i limiti di resistenza dell'ammalato e di diffondere il processo settico.

Non credo sia possibile, almeno per quanto riguarda la mia esperienza personale e lo studio dei molti casi pubblicati, stabilire delle norme fisse; cistostomia ed ectomia presentano, in realtà, vantaggi ed inconvenienti, il cui bilancio deve essere fatto in rapporto al tempo trascorso dall'inizio clinico della malattia al momento in cui viene eseguita l'operazione, alle condizioni generali dell'ammalato, all'entità e diffusione del processo settico, elementi tutti che esigono appunto dal chirurgo una certa elasticità nella scelta dell'indirizzo operativo. Così, ad esempio, negli interventi precoci per forme purulente, nelle quali il processo è ancora limitato alla cistifellea, libera o quasi da aderenze, con pareti ancora resistenti, l'ectomia può essere considerata come metodo di scelta, accompagnata o meno dal drenaggio delle vie biliari profonde, se le alterazioni delle vie biliari lo esigono e le condizioni dell'ammalato lo consentono; in altri casi invece, nei quali l'ammalato è in preda a fenomeni settici gravi o la regione subepatica è avviluppata da aderenze che limitano una cavità ascessuale saccata, per perforazione della cistifellea, è consigliabile limitare l'intervento alla semplice stomia, la quale non preclude la via ad una ectomia secondaria; la stessa condotta s'impone nei casi di peritonite diffusa.

Nella *colecistite gangrenosa* con perforazioni larghe ed estese distruzioni necrotiche della vescichetta, l'ectomia o meglio l'asportazione dei suoi residui, parrebbe la condotta più razionale. Praticamente ciò non è sempre possibile; non di rado la diffusione del processo settico alla cavità peritoneale e le condizioni dell'am-

malato e, più ancora, l'inestricabile groviglio di aderenze e di tessuti infiammati (epiploon, parete gastrica e duodenale, tessuto epatico, cistifellea) facilmente sanguinanti, che non sempre consentono un sufficiente orientamento anatomico nella regione che si aggredisce, permettono appena di zaffare e drenare il focolaio di lesione, dopo avere dato esito alla raccolta purulenta ed ai calcoli eventualmente in essa contenuti; non sempre riesce possibile rintracciare la perforazione della cistifellea ed introdurre attraverso ad essa un drenaggio nella cavità cistica. In pratica, purtroppo, dato il tempo che non di rado si perde a discutere sulla opportunità o meno di una operazione, l'operatore si trova quasi sempre ad intervenire tardivamente e quindi obbligato a praticare operazioni molto rapide ed incomplete, che appena soddisfano all'urgenza ed alla necessità del momento. Anche in caso di successo immediato, i postumi postoperativi (fistole biliari e purulente interminabili, formazione di ascessi secondari e migranti fra le aderenze, perforazioni secondarie della parete cistica) dovuti alla permanenza della cistifellea o dei residui delle sue pareti, nelle quali continua l'evoluzione del processo suppurativo o gangrenoso iniziale, esigono spesso altri interventi secondari, tutt'altro che semplici e non sempre fortunati. Per queste ragioni, nei casi nei quali si è praticata in primo tempo una stomia, è consigliabile intervenire in secondo tempo, non appena le condizioni dell'ammalato lo permettono, coll'asportazione della cistifellea; tale operazione, d'altra parte, molto spesso si impone per il persistere di fistole purulente e per il manifestarsi di recidive infiammatorie. Da tutte queste considerazioni risulta evidente la necessità dell'intervento precoce non appena è possibile stabilire la diagnosi di colecistite purulenta o per lo meno di sospettarla come molto probabile; soltanto a questa condizione l'ectomia potrà essere praticata come operazione sistematica, con maggiori probabilità di successi definitivi.

All'ectomia, come già ho ricordato, si è rimproverato, come un grande svantaggio di fronte alla stomia, di non provvedere al drenaggio delle vie biliari profonde; ed infatti, in molti casi di colecistite complicata ad angiocolite, pancreatite ed a gravi alterazioni del fegato, prescindendo dalla presenza di calcoli nel coledoco, la sola asportazione della cistifellea rappresenta una operazione insufficiente; l'importanza e la necessità del drenaggio, in queste circostanze, si impone con evidenza, non appena se ne considerino i benefici effetti che esso può dare, in quanto svolge la sua azione sopra un sistema ghiandolare, più o meno gravemente compromesso.

La bile infetta, deviata all'esterno, non viene più assorbita, nè a livello dei canali biliari, nè dell'intestino, ma si scarica per la via

più facile e diretta creata dal drenaggio, trasportando con sè i prodotti settici e tossici che ingombrano le vie biliari, come ammassi muco-purulenti e pigmentarî o piccoli calcoli, nei casi in cui esiste anche una litiasi intraepatica; la tumefazione della mucosa e dei dotti biliari, prodotta dal processo infiammatorio e che ostacola il libero deflusso della bile, diminuisce e scompare. La cellula epatica che si trova all'origine delle più sottili diramazioni biliari, anche quando non esistono in essa delle vere e proprie lesioni istologicamente rilevabili, è quasi sempre, nei casi di angiocolite diffusa, più o meno profondamente alterata e disturbata nelle sue funzioni dalle anormali condizioni create dal processo infettivo e dal ristagno biliare, più o meno grave, che esso determina. La secrezione biliare, ed anche la secrezione interna, possono essere seriamente compromesse fino a manifestarsi clinicamente coi noti sintomi dell'insufficienza epatica, la quale spesso accompagna le infezioni biliari gravi e di lunga durata. Col drenaggio della bile infetta, la cellula epatica, liberata dall'azione tossica dell'infezione ed eventualmente anche dall'eccesso della pressione biliare alla quale è sottoposta, viene rimessa nelle condizioni più favorevoli per poter riprendere la sua normale attività funzionale. Il mezzo più diretto e quindi più adatto a realizzare praticamente tutti questi vantaggi, è senza dubbio il drenaggio dell'epatico o del coledoco e su questo punto, ad eccezione degli *stomisti,* tutti sono oggi d'accordo; le difficoltà stanno nel definire, quando, malgrado il reperto negativo di calcoli nel coledoco, deve essere associato alla colecistectomia.

La questione, che è stata oggetto di vivacissime polemiche alle quali parteciparono quasi tutti i chirurghi che hanno legato il loro nome alla chirurgia biliare, venne profondamente studiata e discussa dal Kehr il quale, basandosi sull'esperienza di 2307 operazioni ha, nelle ultime pubblicazioni, dettate le regole alle quali ha informato la sua condotta operativa negli ultimi anni della sua attività chirurgica; le condizioni nelle quali riteneva assolutamente necessario l'associare all'ectomia il drenaggio dell'epatico, sono le seguenti:

1°) l'esistenza di una pancreatite cronica, rilevabile con un ingrossamento, più o meno spiccato, della testa del pancreas;

2°) la dilatazione del coledoco e l'ispessimento delle sue pareti, in quanto sono l'esponente di un processo infiammatorio cronico in atto od il segno della probabile esistenza di un calcolo nella porzione retroduodenale, che sfugge alla palpazione, od incuneato nella papilla di Vater;

3°) la presenza d'ittero, di accessi febbrili preceduti da brividi, e l'eliminazione ripetuta di calcoli colle feci, nell'anamnesi del paziente, in quanto costituiscono, quasi senza eccezione, le manifestazioni cli-

niche di una calcolosi pregressa del coledoco, la quale, come è noto, determina quasi sempre un'angiocolite, che generalmente continua nella sua evoluzione anche quando i calcoli sono stati eliminati;

4°) la lesione accidentale del coledoco durante la sezione del cistico, o la coledocotomia già praticata a scopo esplorativo;

5°) l'esistenza di calcoli multipli e piccoli, a faccette, nella cistifellea o nel cistico, la quale fa supporre, come molto probabile, la loro presenza anche nel coledoco;

6°) la fuoruscita di bile torbida dal moncone del dotto cistico, segno certo di un processo di angiocoledocite in atto;

7°) L'esistenza di un fegato alterato, specialmente se molto tumefatto od in preda ad un processo di cirrosi,

Date queste condizioni, il campo delle indicazioni della sola colecistectomia viene ridotto ad un numero molto esiguo di casi, i quali ben raramente capitano al tavolo operatorio di un chirurgo, che non appartiene alla schiera dei fautori dell'intervento precoce; forse per questa ragione, il Kehr, al termine di una lunga e vivace polemica col Riedel e Borelius, finiva col concludere, che il drenaggio dell'epatico dovrebbe essere, a rigor di termini, sistematicamente praticato tutte le volte che esiste l'indicazione per l'ectomia. Fra questa esagerazione e quella opposta del Riedel, che dichiara il drenaggio dell'epatico "un metodo reclamistico, sacrificatore di ammalati„ da riservarsi soltanto alle colangiti suppurate, credo si possa trovare un giusto mezzo, nel quale si possano conciliare le esigenze della teoria con quelle della pratica. Teoricamente, per le ragioni già esposte ed in base alle attuali conoscenze anatomo-patologiche sulla calcolosi, il drenaggio dell'epatico, associato all'ectomia, costituisce senza dubbio l'operazione che, dal punto di vista meccanico, più di ogni altra, risponde alle esigenze di un trattamento radicale; d'altra parte però non bisogna dimenticare che la coledocotomia ed il drenaggio delle vie biliari profonde, possono, in molti casi, presentare notevoli difficoltà di esecuzione, le quali aggravano sensibilmente la prognosi immediata dell'operazione, malgrado che il Kehr, in una delle sue più recenti statistiche, abbia portato una percentuale di mortalità del 3.50% per l'ectomia e del 2.10% per l'ectomia con drenaggio dell'epatico. La possibilità che il drenaggio sfugga dal lume del canale, determinando spandimento di bile settica nella cavità peritoneale, la maggiore durata del decorso postoperatorio, la probabile persistenza di fistole biliari, a volte ribelli ed incurabili, se non con un intervento secondario, le eventuali stenosi dell'epatico o del coledoco che possono prodursi nel punto in cui il drenaggio è stato applicato, sono tutti inconvenienti che è necessario prendere in considerazione, in quanto in certi casi, possono neutralizzare od addirittura superare,

di molto i vantaggi che il drenaggio può dare. Per queste ragioni ritengo che in pratica "*l'hepatikus drainage*„ debba essere applicato soltanto nei casi nei quali lo si ritiene strettamente necessario e cioè quando dall'esame dell'ammalato e dal reperto operativo risultano con evidenza i segni dell'esistenza di un'angiocolite in atto o di gravi alterazioni a carico del fegato. Ora, perchè si possa parlare dl un angiocolite di un grado tale da richiedere il drenaggio dell'epatico, non basta una soltanto delle condizioni formulate dal Kehr, ma occorre il concorso di molte di esse e cioè: 1°) che nell'anamnesi dell'ammalato risultino degli itteri pregressi, accompagnati da accessi febbrili e dall'eliminazione di calcoli colle feci; 2°) che il reperto operativo dimostri la presenza di un coledoco dilatato, a pareti ispessite e dure, di calcoli multipli e piccoli, liberi nella cistifellea e nel dotto cistico, fuoruscita di bile torbida, densa, con grumi muco-pigmentari in sospensione, e la presenza di un fegato tumefatto, congesto od in preda a fatti di cirrosi biliare. Fu in base al concorso di tutti questi elementi, che in un caso da me recentemente operato *(V. Gaetana, d'anni 28, casalinga, di Affori, operata il 13 Dicembre 1920)* ritenni opportuno, dopo l'asportazione di una cistifellea molto alterata (1), contenente 15 calcoli a faccette, introdurre un drenaggio nell'epatico attraverso al moncone del cistico, molto dilatato e reciso quasi a livello della sua confluenza col coledoco. Nei primi cinque giorni si ebbe un deflusso abbondante di bile densa, oscura, contenente in sospensione numerosi grumi muco-pigmentarî; in seguito andò facendosi rapidamente più chiara e più fluida, tanto che in 10ª giornata, nella quale venne tolto il drenaggio, presentava caratteri macroscopici normali; le sue colture, eseguite a giorni alterni, furono sempre positive per il *bact. coli* fino al 20° giorno (1° Gennaio 1921), quando dalla fistola biliare residuata non defluivano più che pochi cm^3 di bile (2).

Per quanto riguarda la pancreatite cronica, mi riferisco a quanto già dissi nei riguardi della colecistostomia (pag. 299), la quale, ripeto, può in alcuni casi essere particolarmente indicata.

Dal punto di vista pratico non credo si possano dettare delle norme più schematiche, senza correre il pericolo di astrazioni teoriche, in chirurgia spesso assai pericolose. Quanto ho detto è

---

(1) All'esame istologico presentava le alterazioni caratteristiche di una colecistite ulcerosa cicatrizzante; nei frammenti di tessuto epatico, rimasti aderenti alle pareti della cistifellea estirpata, constatai fatti di epatite interstiziale, con infiltrazione infiammatoria diffusa ed a focolai, fatti degenerativi a carico delle cellule epatiche, sostituite in molti punti, e per zone abbastanza estese, da gittate di tessuto connettivo giovane o già in processo di organizzazione fibrosa, che si continuavano cogli strati più esterni delle pareti della cistifellea.

(2) L'ammalata è stata dimessa guarita, dall'Ospedale, il 23-1-921.

suffragato dall'opinione di autorevoli chirurghi (Körte, Poppert, Gosset, Lejars, Alessandri, Rossi, ecc.) e dal fatto, in pratica facilmente constatabile, che colla semplice ectomia si ottengono delle perfette guarigioni cliniche anche in molte delle condizioni, nelle quali, secondo il Kehr, il drenaggio dell'epatico dovrebbe essere indispensabile.

Premesse queste considerazioni sui punti fondamentali del tanto vessato problema operativo della colelitiasi, passo ad una rapida esposizione delle diverse operazioni che sono state proposte, soffermandomi specialmente su quelle più in uso e su quei particolari di tecnica particolarmente importanti dal punto di vista pratico.

***

Colecistostomia. — Consiste nella formazione di una fistola biliare esterna, temporanea, per mezzo della cistifellea aperta e fissata alla parete addominale. La colecistostomia pare sia stata eseguita per la prima volta nel XVII secolo dallo Stalpart Van der Wiel per estrarre dei calcoli e da Amayaud nel 1738. Fu soltanto nel 1743 che cominciò ad essere praticata, come operazione sistematica, da I. L. Petit e dal Tacconi (Courvoisier), e per un secolo continuò ad essere l'unico atto chirurgico sulle vie biliari che veniva però sempre eseguito sulla cistifellea aderente alle pareti addominali, sia per aderenze preformate, che per aderenze determinate ad arte (Bloch). Spetta al Carrè (1833) l'idea di aprire la cistifellea non aderente, idea che venne tradotta in atto per la prima volta da Bobbs, chirurgo inglese, nel 1867. Il Brown (1878) ed il Blodgett (1879) fecero in seguito dei tentativi del genere, ma la prima operazione sistematicamente eseguita su veschichetta non aderente, con un piano prestabilito, si deve al Sims (1878); due mesi dopo il Kocher ne registrava il primo successo. Da quell'epoca la colecistostomia venne praticata da numerosi operatori quali il Lawson-Tait, che ne divenne il più strenuo difensore, il König, Riedel, Langenbuch, d'Antona, Novaro, Ceccherelli, Carle, ecc.

La colecistostomia può essere eseguita in un tempo solo od in due tempi; nel primo caso si incide e si vuota la cistifellea, indi la si fissa, già aperta, al peritoneo parietale; col secondo metodo la si fissa prima alla parete addominale, e solo quando si sono formate delle aderenze col peritoneo, la si apre e si procede al suo svuotamento. A questi due metodi classici, fondamentali, vennero portate delle modificazioni (Poppert, Kehr, Delagénière, Gersuny, Crouse, Lauenstein, ecc.) di cui ricorderò in seguito soltanto le più importanti, quelle cioè che possono tuttora avere qualche applicazione pratica.

Colecistostomia in un tempo solo. — Costituisce il metodo classico (Bobbs, Sims, Lawson Tait) che, salvo rare eccezioni, meglio risponde alle esigenze della pratica e della teoria, in quanto è il solo che permette una metodica e completa esplorazione delle vie biliari profonde, la quale, in ogni caso, deve rappresentare, senza eccezioni e naturalmente nei limiti della possibilità, il primo tempo dell'operazione. Dopo avere circondata con compresse la cistifellea, bene isolata dalle eventuali aderenze, la si punge, mediante un trequarti, nella regione del fondo, per dare esito al suo contenuto liquido; la puntura evacuatrice, specialmente indicata quando la vescichetta è molto distesa, ha lo scopo di evitare lo spandimento di bile infetta o di essudati nel campo operativo, e di ottenere che la vescichetta possa più facilmente essere avvicinata alla parete addominale.

Nel punto in cui è stata eseguita la puntura, si pratica una piccola incisione, lunga 2-3 cmc., preferibilmente in direzione dell'asse longitudinale della cistifellea, in modo che possa essere prolungata sul cistico, in caso di bisogno. Si afferrano con due pinze a pressione i due margini dell'incisione, cercando di esteriorare il più che sia possibile la cistifellea, quindi si procede al suo svuotamento; nel caso di calcoli molto voluminosi o solidamente impegnati, è consigliabile prolungare l'incisione cul collo od anche sul cistico, quanto basta per la loro estrazione (Delagénière); tanto il metodo di far scivolare i calcoli impegnati nel cistico, verso il coledoco ed il duodeno, quanto quello di frantumarli per renderne possibile l'estrazione attraverso ad una piccola incisione o per spingerne i detriti verso l'intestino, sono assolutamente condannabili; il primo non è eseguibile senza produrre un notevole maltrattamento della parete cistica, e il secondo presenta il grave inconveniente di abbandonare, quasi con certezza, dei minuti detriti nelle vie biliari, i quali possono costituire il centro di formazione di altri calcoli.

Ultimato lo svuotamento della cavità cistica, si procede all'esplorazione delle vie biliari profonde per mezzo di una sonda introdotta attraverso al cistico; il cateterismo è facilmente eseguibile quando il cistico è corto e dilatato, e quando, come consiglia di fare il Delagénière, si è incisa tutta la parete cistica fino al collo; riesce molto difficile, oserei dire quasi impossibile, quando il cistico è sottile, lungo, tortuoso od a decorso parallelo, od a spirale, attorno all'epatico; in questi casi, come già dissi, l'esplorazione interna delle vie biliari non è possibile che attraverso all'apertura diretta del coledoco. Come ultimo tempo dell'operazione, si procede alla sutura dei margini dell'apertura della vescichetta alla parete addominale per mezzo di punti in catgut, od anche in seta, staccati od a U, i quali, da una parte interessano la parete siero-muscolare della ci-

stifellea e dall'altra il peritoneo parietale, rinforzato dalla *fascia transversalis;* soltanto eccezionalmente, quando si voglia ottenere una fistola permanente, i fili si fanno passare anche attraverso alla cute.

Il metodo, da alcuni seguito, di comprendere nella sutura anche il piano muscolare della parete, non è assolutamente consigliabile, in quanto esige una maggiore trazione sulla cistifellea, la quale, a sua volta si traduce in uno stiramento sul coledoco, specialmente quando la vescichetta si retrae. Alcuni autori (Kehr), prima di fissare la cistifellea al peritoneo parietale, usano introdurre nella sua cavità, per circa 3 cm., un tubo di gomma che coll'altra estremità fuoriesce dalla ferita cutanea; la sua fissazione all'apertura della cistifellea viene fatta per mezzo di un punto in catgut che lo trafigge e di una sutura a borsa di tabacco, siero-muscolare, che addossa intimamente alla sua parete i margini dell'incisione, in modo da impedire lo scolo della bile fra drenaggio e cistifellea. Quando l'apertura della cistifellea è stata molto ampia o prolungata fino al collo od al cistico, prima della sua fissazione bisogna eseguirne la ricostituzione mediante una sutura a sopraggitto, la quale sarà resa più facile introducendo nella cavità una sonda che possa servire di sostegno.

Ultimata la fissazione al peritoneo parietale, i diversi strati della parete addominale vengono suturati in modo da lasciare scoperta soltanto l'apertura della cistifellea, nella quale si introduce un tubo di drenaggio, che si fa pescare in un recipiente sterilizzato, contenente del liquido asettico. Quando si abbia qualche preoccupazione sulla condotta dell'atto operativo, per le difficoltà incontrate durante la sua esecuzione, per un avvenuto spandimento di bile o per la recisione di molte aderenze facilmente sanguinanti, è necessario drenare anche la loggia subepatica mediante un tubo di gomma circondato con garza, che si fa uscire attraverso alla ferita laparotomica, accanto al drenaggio della cistifellea.

Al metodo classico descritto di fissazione alla parete addominale, vennero proposte alcune modificazioni, che ben raramente trovarono, nel campo pratico, la loro applicazione. Il Delagénière, allo scopo di accelerare la chiusura della fistola biliare, spesso persistente per un lungo periodo di tempo dopo l'operazione, propose di costituire, attorno all'apertura della cistifellea, uno sfintere muscolare contrattile, fissandone i margini alla guaina anteriore del muscolo retto (*colecistostomia a fissazione transmuscolare*). Un altro procedimento, proposto, nello stesso intento, da Jones e da Summers (*colecistostomia con sutura per inversione*), consiste nel fissare l'apertura della cistifellea alla parete, per mezzo di una sutura che ne invagini i margini all'interno, in modo da poter ottenere, col contatto di due superfici sierose, una rapida chiusura della fistola, non appena rimosso il drenaggio.

Il Gersuny (1898) ha applicato alla colecistostomia il principio che informa la tecnica della gastrostomia proposta dal Witzel; collocato il drenaggio nella cavità cistica, si addossano al tubo due pieghe della parete della cistifellea, fissandole con punti staccati in seta; la fissazione alla parete viene in seguito eseguita colla solita tecnica.

Le tre modificazioni ricordate, non corrisposero in pratica allo scopo pel quale furono ideate, per cui hanno avuto un'applicazione molto limitata; una fistola biliare, mucosa o purulenta, che persiste in seguito alla colecistostomia, non è tanto dovuta alle modalità colle quali si eseguisce la fissazione parietale della cistifellea, quanto alla persistenza dell'infezione nelle sue pareti o di calcoli nel cistico e nelle vie biliari profonde.

Nei casi nei quali la vescichetta biliare è profondamente situata o retratta al punto da non poter essere portata a livello della incisione laparotomica, senza determinare eccessivi stiramenti sul coledoco, *la cistostomia senza fissazione* proposta dal Kehr e dal Poppert (das Schlauch-Verfaren), deve essere il metodo di scelta, qualora non si ritenga più opportuno di praticare l'ectomia. Il metodo consiste nell'introdurre, attraverso all'apertura della cistifellea, un tubo di gomma (catetere Nélaton) solidamente fissato con una sutura a borsa di tabacco, in modo da costituire un drenaggio ermetico, che impedisca lo spandimento della bile nella cavità peritoneale; il tubo di drenaggio, nel suo tratto *extra* vescicolare viene completamente circondato da striscie di garza asettica, che si fanno uscire attraverso alla ferita della parete addominale, in gran parte suturata. Questo procedimento, usato sistematicamente dal Kehr negli ultimi anni dovrebbe avere il vantaggio di evitare la produzione di aderenze dolorose alla parete addominale e di stiramenti sulle vie biliari profonde, dovuti alla retrazione, quasi costante, alla quale va soggetta la vescichetta biliare in seguito alla stomia; in effetto però, il peritoneo, a contatto colle striscie di garza che avvolgono il tubo, reagisce sempre colla produzione di neomembrane, le quali, in seguito alla loro organizzazione fibrosa, finiscono col saldare la cistifellea alla parete, colla stessa solidità colla quale viene fissata dalla sutura. Il solo vantaggio che il metodo può realmente offrire, è quello di permettere il drenaggio di una cistifellea retratta, che non può essere portata fino al livello del peritoneo parietale, condizione che, come più volte ho ripetuto, costituisce una precisa indicazione, salvo casi eccezionali, per un'ectomia. Ricordo ancora che in questi casi il Langenbuch propose la *cistostomia transepatica*, la quale consisteva nell'introdurre un drenaggio nella cavità cistica attraverso ad un *tunnel* creato, mediante uno strumento ottuso, nel tessuto epatico sovrastante la cistifellea; la superficie del fegato, sede

della fistola, veniva in seguito fissata ai margini della incisione laparotomica. Un procedimento analogo venne eseguito anche dal Landerer in casi nei quali fra la cistifellea e la parete addominale si interponeva il fegato (lobo di Riedel). È superfluo che io mi intrattenga ad esporre le ragioni per le quali questo metodo è stato rapidamente abbandonato; l'ho ricordato per il suo valore storico nella evoluzione della chirurgia biliare.

Allo scopo di isolare completamente la cistifellea dal resto della cavità addominale, il Riedel consiglia di scollare il peritoneo parietale dai margini dell'incisione laparotomica, in modo da costituire due lembi che vengono affondati e suturati profondamente alle pareti della cistifellea, nella regione del collo, in guisa da costituire una loggia isolante in forma d'imbuto, comunicante soltanto all'esterno (*Trichterverfahren*). Lauenstein ha proposto un procedimento di esclusione della loggia epatica per mezzo dell'omento, il cui margine libero viene suturato al fondo od al corpo della cistifellea ed ai margini dell'incisione laparotomica, in modo da costituire un setto di separazione, a semicanale, dal resto della cavità addominale. Questi metodi ed altri consimili sono assai poco usati, sia perchè la pratica li ha dimostrati superflui, sia perchè complicano l'atto operativo senza rispondere perfettamente allo scopo.

La colecistostomia a fissazione primaria con apertura consecutiva, praticata per la prima volta dal Ransohoff (1882) ed eseguita in seguito da molti chirurghi, con esito fortunato (Riedel, Novaro, Terrier, ecc.), è un metodo che può ancora, in certe circostanze, trovare la sua precisa indicazione, e cioè negli individui che male sopportano la narcosi, quando per il contenuto molto settico della cistifellea si vuole evitare, colla sua apertura in primo tempo, il pericolo di una contaminazione grave della cavità peritoneale, e specialmente quando le condizioni dell'ammalato impongono un atto operativo molto rapido; in generale essa è indicata tutte le volte che predominano fenomeni settici, generali e locali, molto gravi. In tutti gli altri casi non è consigliabile, in quanto non permetta una metodica e completa esplorazione delle vie biliari.

Colecistostomia in due tempi (Blodgett, Kocher, König). — Praticata l'incisione laparotomica, di solito non molto ampia (pararettale, transrettale o parallela all'arco costale destro), viene messa allo scoperto la cistifellea e la si fissa immediatamente, con punti di sutura, al peritoneo parietale, oppure la si circonda con striscie di garza che fuoriescono dalla ferita laparotomica, lasciando che si producano delle aderenze spontanee. Dopo qualche giorno, da 6 a 12, a seconda delle circostanze, si apre la vescichetta col bistouri o col termocauterio, come si usa fare per l'enterostomia in due tempi.

Allo scopo di evitare l'inconveniente, che si è spesso verificato, sia per il collabire dei margini della ferita laparotomica, che per la situazione profonda della cistifellea, di non poter più rintracciare il punto nel quale deve essere praticata l'apertura, Schwartz e Riedel consigliano di passare un'ansa di filo, che possa servire di guida, sul fondo della vescichetta, oppure di applicarvi, come segno di riconoscimento, un punto di seta nera. Il Pauchet ha invece proposto di lasciare applicata in permanenza, sul fondo della vescichetta, una pinza a pressione; dopo due o tre giorni, in seguito all'eliminazione dell'escara che si produce, la cistifellea si apre spontaneamente. Kehr, nei casi in cui la vescichetta biliare è molto piccola e raggrinzata, consiglia, quando proprio si voglia praticare la stomia in due tempi, il seguente procedimento. Attraverso una breve incisione (6-8 cm.) transmuscolare, a livello del terzo esterno del muscolo retto, si isola la cistifellea e la si circonda con tre striscie di garza poste, una lateralmente, l'altra medialmente e la terza lungo la sua parete inferiore; una quarta viene collocata a contatto col fondo della cistifellea ed il margine del fegato corrispondente alla *fovea cistica,* viene fissato, con due o tre punti in catgut, al peritoneo parietale. Dopo 12-14 giorni si toglie il tampone centrale, che conduce direttamente sul fondo della vescichetta che, previa puntura con un ago-canula, viene aperta col termocauterio. Gli altri tre tamponi vengono tolti in seguito e sostituiti con altri più piccoli.

Il Landerer, in un caso in cui la cistifellea era totalmente nascosta sotto al fegato, dopo avere ottenuto, per mezzo di zaffi, la formazione di aderenze fra la superficie del fegato ed il peritoneo parietale, perforò con un trequarti la vescichetta attraverso al tessuto epatico e sulla guida dello strumento allargò l'incisione col termocauterio.

Qualunque sia il metodo adottato, la colecistostomia in due tempi, se ha il vantaggio di evitare con maggior sicurezza la contaminazione della cavità peritoneale, presenta sempre, di fronte all'operazione in un tempo solo, due gravi inconvenienti, di impedire cioè l'esplorazione delle vie biliari e di rendere difficile, incompleta e spesso impossibile l'estrazione secondaria dei calcoli eventualmente impegnati nel collo o nel cistico. Per queste ragioni non può, nè deve essere considerata come un metodo di elezione, ma soltanto riservata a casi eccezionali, e cioè quando, per una causa qualsiasi, il chirurgo si trova costretto a sospendere l'operazione, od a doverla praticare nel più breve tempo possibile. Nei casi di colecistite acutissima, con fenomeni settici gravi è, come ho già detto, da preferirsi la *cistostomia in un tempo solo con fissazione primaria;* più presto si dà esito alla raccolta purulenta e maggiori sono le probabilità di successo!

Fra tutti i metodi ricordati la *cistostomia in un tempo solo,* eseguita col procedimento classico di Sims, è da considerarsi come il più razionale e raccomandabile, in quanto più d'ogni altro consente di meglio riconoscere ed apprezzare le alterazioni della cistifellea e delle vie biliari profonde, permettendone, sia l'esplorazione esterna, che l'interna, per mezzo del cateterismo; l'unico inconveniente che essa offre, il pericolo cioè di una disseminazione settica nella cavità peritoneale, può essere facilmente evitato seguendo una tecnica prudente e rigorosamente metodica.

***

La colecistectomia, praticata per la prima volta, con successo, dal Langenbuch (1882), può eseguirsi, sia procedendo dal fondo verso il collo (metodo classico di Langenbuch), che dall'indietro in avanti (colecistectomia retrograda). Dopo aver descritto, nelle sue grandi linee generali, la tecnica di questi metodi, ricorderò alcune modificazioni che possono avere in pratica qualche utile applicazione.

Colecistectomia dal fondo verso il collo. — Eseguita l'incisione laparotomica e preparato il campo operativo colla tecnica da me già descritta nel precedente capitolo (1), si procede all'isolamento completo della cistifellea, scollando e recidendo le eventuali aderenze che la saldano agli organi circostanti; se è molto distesa è sempre bene praticarne la puntura evacuatrice, la quale facilita di molto le manovre successive di dissezione ed evita il pericolo di una lacerazione da scoppio delle sue pareti, con disseminazione del suo contenuto infetto. Eseguito questo primo tempo, previa un'accurata esplorazione esterna di tutte le vie biliari, del pancreas, dello stomaco e del duodeno, si afferra la cistifellea per il fondo, colle dita o con una piccola pinza a pressione, a morsi anulari, e si da inizio alla sua dissezione incidendo d'ambo i lati il peritoneo che la ricopre, sulla linea lungo la quale esso si continua sulla faccia inferiore del fegato, o meglio, quando è possibile, ad un centimetro all'interno di detto limite, in modo da poter dissecare, da una parte e dall'altra, due piccoli lembi rettangolari di sierosa che vengono utilizzati in seguito per la peritoneizzazione del letto epatico; si procede quindi al suo distacco dal fegato, cominciando dal fondo o scollando la parte mediana del corpo. Tale dissezione, che spesso può venire eseguita col semplice scollamento per via ottusa, può incontrare serie difficoltà nei casi di colecistite cronica di lunga

(1) Generalità sulla tecnica operativa pag. 275.

durata, nei quali esistono delle gittate connettive fibrose, che dalla parete cistica si affondano nel contesto del fegato; in questi casi è necessario praticare la dissezione a colpi di forbice e di bistourì, facendo bene attenzione a non aprire la cavità cistica; per meglio evitare questo pericolo è consigliabile, laddove le aderenze sono più tenaci, attaccare direttamente il tessuto epatico, il che non porta, come conseguenza, che una lieve emorraggia assai facilmente e rapidamente frenabile con un tamponamento lasciato in posto per qualche minuto. Ho già ricordato come in questo momento dell'operazione sia necessario un accurato isolamento del campo operativo, nell'eventualità, tutt'altro che rara, di aprire un ascesso compreso fra la parete superiore della cistifellea e la fossetta cistica. Giunti in vicinanza del collo, le aderenze generalmente si fanno più lasse e quindi assai più facilmente scollabili; una volta che esse sono distrutte, facendo trazione sulla cistifellea dissecata, un pò verso l'interno, si mette generalmente bene in evidenza l'arteria cistica, la quale appare come un cordone pulsante, talvolta circondata da tessuto adiposo, che raggiunge la parete supero-esterna della vescichetta, in corrispondenza del collo, dove generalmente si divide i due rami, uno destro, più grosso, che decorre lungo la parete superiore ed esterna e l'altro lungo la faccia mediale. È consigliabile farne la legatura periferica, immediatamente prima della sua biforcazione, e non mai la legatura centrale, per non incorrere nel pericolo di una lesione del ramo destro dell'arteria epatica o di comprendere anch'essa nell'allacciatura. Alcuni chirurghi sono soliti legare in massa il dotto cistico e l'arteria, procedimento che non è raccomandabile, in quanto, per il rilasciarsi del laccio applicato sul cistico, ciò che può avvenire anche a poche ore di distanza dall'operazione, si possono avere delle emorragie gravi, che mettono in serio pericolo la vita del paziente. (1).

Isolato il collo, legata l'arteria cistica, si procede, cautamente e per gradi, all'isolamento del dotto cistico per tutta la sua lunghezza, te-

---

(1) *L'arteria cistica* origina normalmente dal ramo destro dell'arteria epatica con un tronco unico (88 % dei casi) o con due tronchi nel 12 % secondo Kehr, nel 18 % secondo Rio Branco. *L'a. cistica*, a tronco unico, può anche derivare dall'*a. epatica propria* (3 %), dalla *gastroduodenale* (3 %), dal *ramo sinistro dell'epatica* (1 %) e dalla *mesenterica superiore* (½ %). Nel 70 % dei casi origina a livello del margine destro del dotto epatico, nel 27 % sul margine sinistro, per cui lo incrocia al davanti e nel 2 % dietro ad esso; da ciò la necessità di non mai legare la cistica alla sua origine, ma all'altezza del collo della cistifellea.

Per tutte queste varietà d'origine è sempre bene, in linea generale, il praticare la legatura dell'*a.* cistica prima di allontanare la cistifellea; le trazioni che su di essa si possono esercitare, mettono bene in evidenza e portano in un piano più superficiale il legamento epato-duodenale e quindi gli elementi in esso contenuti, per cui, in caso di emorragia per recisione della cistica, la fonte emorragica può venire precisata con maggiore facilità e permettere l'emostasi, agendo, se è necessario, temporaneamente colla compressione anche sull'*a.* epatica o sui suoi rami.

nendo ben presente che esso può decorrere (1) a spirale o parallelo all'epatico fino nella regione retroduodenale; giunti a questo punto lo si lega con un laccio di seta o di catgut a circa 4-5 mm. dal suo imbocco nel coledoco e lo si recide. La chiusura così immediata del cistico, si può fare soltanto quando l'esplorazione esterna delle vie biliari profonde ha dato un reperto sicuramente negativo relativamente alla presenza di calcoli nel loro lume; nell'incertezza, come si verifica in molti casi, è necessario eseguire il cateterismo esploratore. A questo scopo si pratica, in primo tempo, la sezione del cistico al solito livello e dopo aver bene isolato il campo operativo, si afferrano, con piccole pinze a pressione, i margini del moncone, attraverso al quale si fa scorrere la sonda esploratrice nel coledoco e nell'epatico. Se l'esito è stato negativo, il moncone viene subito allacciato, nel caso contrario si procede alla coledocotomia, incidendo la parete interna del cistico e prolungando l'incisione sul coledoco, sempre sulla guida della sonda. Questo procedimento, tanto raccomandato dal Kehr, risponde in pratica molto bene, in quanto offre la sicurezza anatomica di evitare lesioni intempestive.

Sul modo di *sistemare il moncone del cistico,* vennero proposti numerosi metodi; il più semplice è quello descritto, il quale in pratica risponde molto bene, senza presentare inconvenienti, specialmente quando dopo l'ectomia si lascia sistematicamente un drenaggio nella loggia subepatica; tutt'al più si può cauterizzarne la superficie di sezione o toccarla con tintura di iodio. Soltanto quando la mucosa è molto prolassata, ciò che si verifica specialmente nei cistici molto dilatati, è bene praticarne l'escissione con una piccola forbice ed affondarla con una sutura in catgut.

La peritoneizzazione del moncone del cistico, come è risultato in pratica, presenta più dei vantaggi teorici che reali, senza contare che richiede del tempo e che non raramente, il praticare delle suture invaginanti in una regione che sfugge in parte ad un esatto controllo della vista, può presentare il pericolo di ledere o di lacerare coll'ago, l'epatico, il coledoco ed anche qualche grosso vaso. Non sono rari i casi nei quali, appunto in seguito a queste manovre, si sono avute delle emorragie preoccupanti e delle perdite abbondanti di bile subito dopo l'operazione. Ricorderò in seguito, come la peritoneizzazione riesca invece bene nei casi in cui si è potuta eseguire la colecistectomia sottosierosa.

Secondo il metodo ideato dal Rotter, sezionato il cistico a livello del collo della cistifellea, si praticano due legature, una alla

---

(1) La disposizione a spirale si troverebbe nell' 8 % dei casi secondo Descomps e nel 20 % secondo Ruge; il decorso parallelo nel 20 % secondo il Ruge.

sua estremità distale e l'altra al punto di confluenza col coledoco le due allacciature vengono in seguito fra loro riunite in modo, che il cistico rimane ripiegato su sè stesso a forma di un'ansa chiusa ai due estremi, la quale viene affondata sotto ad un sopraggitto in catgut, che riunisce la sierosa del legamento epato-duodenale. Il metodo viene raramente usato, perchè non sempre eseguibile è spesso molto complicato; oltre a ciò si lascia spesso residuare un cistico, le cui pareti infiammate od ulcerate possono costituire il punto di partenza di processi infiammatori o di fistole mucose o muco-purulente, complicanti il decorso postoperatorio.

Si è pure molto discusso, e si discute tutt'ora, sulla necessità o convenienza di sezionare il cistico il più vicino possibile al coledoco, o di lasciarne un moncone abbastanza lungo, dal quale possa rigenerarsi una nuova cistifellea, possibilità oramai dimostrata da numerose esperienze praticate sugli animali e da reperti operativi e di autopsia (Kehr, Flörcken, Oddi, Nosse, De Voogt, von Haberer, Clairmont, Stubenrauch, Poggi).

Alcuni, come ho già ricordato trattando del valore funzionale della cistifellea, ritengono che la rigenerazione di un serbatoio, il quale, in sostituzione di quello asportato, agisca da regolatore e modificatore della secrezione biliare, costituisce, se non una necessità, un notevole vantaggio all'economia dell'organismo (Rost); altri invece considerano la formazione di una nuova cistifellea una causa di recidive, in quanto in essa possono ristabilirsi le condizioni che favoriscono o determinano la calcolosi e cioè la stasi e l'infezione (Kehr, Riedel, Körte, Boss, Poggi, ecc.).

Prescindendo dalle solite discussioni teoriche, credo basti, almeno per ora, a risolvere la questione da un punto di vista pratico, il considerare, che in seguito al gran numero di colecistectomie eseguite, mai nessun autore ebbe a comunicare inconvenienti riferibili, in modo sicuro, alla asportazione completa del cistico, mentre invece esistono dei reperti operativi, rari ma inconfutabili, di calcoli neoformati in un cistico dilatato al punto da assumere la forma e le dimensioni di una cistifellea, in individui operati di ectomia colla sezione alta del cistico (Kehr, Flörcken). Per queste considerazioni ritengo che sia conveniente lasciare del cistico soltanto un piccolo segmento, quanto basta per poter venire allacciato facilmente e con sicurezza.

Estirpata la cistifellea, si procede, se è possibile, alla peritoneizzazione del letto epatico, riunendo con un sopraggitto in *catgut* i lembi di sierosa residuata alla dissezione; ciò riesce ben raramente nelle ectomie per colecistiti croniche atrofizzanti. L'operazione viene ultimata col collocare un piccolo tubo di drenaggio a contatto col

moncone del cistico, avvolto in striscie di garza applicate direttamente sulla superficie cruentata del fegato; la sutura delle pareti viene fatta colla tecnica già descritta (ved. pag. 290).

Nei casi nei quali la cistifellea è circondata da spesse e fitte aderenze, il suo isolamento può riuscire molto difficile e spesso impossibile; può essere allora utile aprire subito la cistifellea in un punto in cui è riconoscibile, preferibilmente sulla sua faccia inferiore o sul fondo, e prolungare l'incisione fino al cistico, a misura che si procede nel suo isolamento (Delagénière, Terrier). Questo procedimento, malgrado il grave inconveniente di aprire una cavità a contenuto settico, può trovare la sua particolare indicazione nella colecistectomia secondaria ad una colecistostomia, per il persistere di una fistola biliare, mucosa o muco-purulenta.

Colecistectomia retrograda. — Preconizzata da Hofmeister, W. Mayo, Moynihan e Gosset, consiste nell'isolare in primo tempo il dotto cistico, dopo avere esattamente riconosciuto il coledoco ed inciso il peritoneo che riveste il legamento epato-duodenale; eseguito questo primo tempo, il più difficile dell'operazione, talvolta impossibile se esistono molte aderenze, il cistico viene sezionato e subito legato a $^1/_2$ cm. dal suo imbocco nel coledoco. Si procede allora alla legatura del tronco dell'arteria cistica, che viene messa facilmente in evidenza nel punto in cui raggiunge il collo della vescichetta, esercitando una dolce trazione sul tratto distale del cistico verso l'avanti e l'interno; la dissezione ulteriore della cistifellea dal fegato riesce molto facile e rapida, seguendo il piano di clivaggio assai facilmente reperibile in corrispondenza della regione del collo. Nel praticare quest'ultimo tempo, è consigliabile conservare due lembi di peritoneo, che vengono riuniti mediante un sopraggitto in modo da ricoprire il letto epatico ed il moncone del cistico; l'operazione può essere ultimata colla chiusura completa della ferita laparotomica o col lasciare in posto un piccolo tubo a drenaggio, il quale può anche essere collocato fra il letto epatico e la sierosa colla quale è stato ricoperto (Gosset).

Di fronte all'ectomia alla Langenbuch, questo metodo presenterebbe, secondo i suoi ideatori, il vantaggio di uno scollamento più facile e rapido della cistifellea, in quanto se ne inizia la dissezione a livello del collo, dove le aderenze sono meno tenaci, e di evitare, colla legatura immediata dell'arteria cistica, le piccole emorragie dovute alla sezione dei suoi rami, che si producono quando si procede all'ectomia dall'avanti all'indietro; oltre a ciò eviterebbe, in modo certo, la lesione dell'epatico e del coledoco, che in alcuni casi può prodursi, quando, seguendo il metodo classico, si pratica la sezione del cistico troppo stirato all'esterno, in modo da inflettere ad

angolo le vie biliari profonde. Tutti questi vantaggi in pratica si dimostrano più teorici che reali; innanzi tutto, come confessa lo stesso Gosset, che ne è il più strenuo fautore, l'ectomia retrograda non è sempre eseguibile, specialmente quando esistono molte aderenze che conglobano il cistico e le vie biliari profonde, quando la cistifellea è molto piccola e profondamente situata, e specialmente negli individui molto grassi, a base toracica molto espansa, nei quali il tripode biliare è difficilmente aggredibile; colla sezione del cistico in primo tempo l'operatore viene inoltre privato di una guida comoda e sicura per raggiungere ed identificare il coledoco. Per quanto riguarda le lesioni del tessuto epatico e la facilità, più o meno, di dissecarne la cistifellea, esse dipendono più dalle alterazioni della parete cistica, che non dal metodo che si impiega; quando la parete della vescichetta è molto aderente al fegato, sia che si proceda dall'avanti all'indietro, che in senso inverso, le difficoltà sono identiche e le lacerazioni del tessuto epatico inevitabili. D'altra parte la lesione del dotto epatico e del coledoco, quando s'incontra un cistico a decorso parallelo od a spirale, è senza dubbio più facile coll'ectomia retrograda che non con quella alla Langenbuch. Per tutte queste ragioni, il cui valore può essere facilmente controllato al tavolo operatorio, ritengo che in linea generale l'ectomia classica sia da preferirsi, e che quella retrograda sia consigliabile solo nei casi in cui la cistifellea è poco alterata, la loggia epatica libera da aderenze ed il fegato facilmente esteriorabile.

La colecistectomia sottosierosa, erroneamente attribuita al Witzel (1906), in quanto era già stata eseguita dal Courvoisier (1886), dal Kocher (1888), dallo Czerny, dal Doyen (1889) e da molti altri, ha avuto, nel campo pratico, specialmente in questi ultimi anni, una larga applicazione. Essa consiste essenzialmente nello sgusciare la cistifellea dal suo rivestimento sieroso, approfittando della zona scollabile che esiste fra essa e la tunica fibrosa. A questo scopo si incide la sierosa peritoneale sulla faccia inferiore della cistifellea e lungo il cistico, longitudinalmente e sulla linea mediana, e se ne incomincia la dissezione a livello del collo, dove è più facile a scollarsi; sul fondo, dove il peritoneo aderisce più intimamente, è bene lasciarne aderente una parte alla cistifellea, circoscrivendo col bistourì un piccolo lembo ellittico, appena al di sotto del suo polo inferiore (Frank, Poncet, Cotte). Tutte queste manovre, nei casi più favorevoli, possono essere compiute per via ottusa, senza provocare emorragie, in quanto i rami più voluminosi dell'arteria cistica ed anche il tronco principale rimangono aderenti ai lembi di sierosa dissecati. Ultimata la decorticazione, si pratica la legatura e la sezione del cistico col solito metodo e si procede all'allacciatura dell'*a.* cistica che spesso

può essere anche evitata. Volendo fare l'esplorazione delle vie biliari, non c'è che introdurre la sonda attraverso al moncone del cistico, col metodo già descritto. Estirpata così la cistifellea, come ultimo tempo dell'operazione, si suturano, al di sopra del letto epatico e del moncone del cistico, i lembi della sierosa dissecata, al di sotto dei quali si può collocare un piccolo tubo di gomma, a scopo di drenaggio; nei casi più favorevoli la ferita laparotomica può anche venire chiusa completamente.

I vantaggi di questo metodo, secondo il Witzel, sarebbero molteplici e tali da condannare qualsiasi altro procedimento; in primo luogo si ottiene una completa peritoneizzazione della *fovea cistica* e del moncone del cistico, la quale, non solo permette di risparmiare il drenaggio della loggia subepatica, ma rappresenta una condizione molto favorevole per evitare la formazione di aderenze postoperatorie fra il fegato ed il segmento pilorico-duodenale, quasi costanti in seguito ad una colecistectomia (1) eseguita col metodo classico; oltre a ciò può, in molti casi, risparmiare l'allacciatura dell' arteria cistica, il cui tronco rimane aderente alla sierosa dissecata, quando la decorticazione è stata eseguita con molta accuratezza. Di fronte a tutti questi vantaggi, in parte discutibili, la decorticazione sottosierosa presenta l'inconveniente di non essere praticabile nei casi in cui la cistifellea è molto alterata, i quali costituiscono appunto, almeno da noi, la grande maggioranza di quelli che vengono operati.

In una vescichetta cronicamente infiammata, lo strato sottosieroso, che appunto rappresenta il piano di scollamento, è completamente abolito; sierosa, sottosierosa e tunica fibrosa sono saldate in uno strato unico, sostituito, in alcune zone, da un tessuto cicatriziale, che si continua colla muscolare e colla mucosa, in altre, da tessuto fibroso cronicamente infiammato, spesso con piccoli ascessi miliari disseminati. In queste condizioni, il trovare il piano di clivaggio che permette la dissezione dello strato sieroso, nel senso anatomico, è assolutamante impossibile; il peritoneo viene dissecato secondo un piano di scollamento artificiale, che istologicamente può cadere in piena fibrosa o più facilmente fra questa e la muscolare, per cui, alla fine dell'operazione, si finisce col lasciare in posto un guscio fibroso molto spesso, in preda a processi infiammatorî, il che toglie all' ectomia uno dei vantaggi fondamentali, quello cioè di asportare colla cistifellea tutti i tessuti infiammati. Per di più, nei casi considerati,

---

(1) In uno studio recente, il Rodhe, all'esame radioscopico di individui operati di ectomia avrebbe rilevato, nel 78.38 % dei casi, delle aderenze fra la regione subepatica, il piloro ed il duodeno, percentuale quasi eguale a quella riscontrata dallo stesso autore in ammalati di colecistite non ancora operati.

è ben difficile che l'ectomia sottosierosa, per la presenza delle cicatrici ricordate, possa venire ultimata senza lacerare completamente la parete, il che ha per diretta conseguenza uno spandimento di bile infetta o di essudati (1); ciò senza contare sulla possibile apertura di piccoli ascessi intraparietali, che all'esame istologico si riscontrano con molta frequenza.

Riguardo ai vantaggi, l'unico che in pratica ha una notevole importanza e che rende la colecistectomia sottosierosa una operazione molto soddisfacente, anche dal punto di vista dell'estetica chirurgica, è la peritoneizzazione del letto epatico e del cistico; non credo però che questa condizione possa essere sufficiente per permettere la chiusura completa dell'addome, senza drenaggio, come vorrebbe il Witzel, in quanto bisogna sempre tener presente la possibilità che il laccio applicato sul cistico abbia a rilasciarsi, nonchè la formazione di raccolte ematiche o biliari fra il tessuto epatico lacerato ed i lembi di sierosa che lo ricoprono; tale possibilità deve essere considerata caso per caso, in relazione alle difficoltà che si sono incontrate nell'isolare la cistifellea ed all'entità delle sue alterazioni. Per quanto riguarda l'emorragia del letto epatico, ripeto quanto ho già detto discutendo i presunti vantaggi dell'ectomia retrograda, ch'essa cioè non dipende tanto dal procedimento impiegato nell'asportare la cistifellea, quanto dall'estensione e fissità delle aderenze ch' essa contrae col tessuto epatico.

Per tutte queste considerazioni, ritengo che l'ectomia sottosierosa non possa essere considerata come metodo di elezione, ma debba essere particolarmente indicata e vivamente raccomandata soltanto nei casi di cistifellea poco alterata, a pareti cedevoli e facilmente aggredibili; come diceva il Kehr, sarà senza dubbio l'operazione dell'avvenire, quando l'intervento precoce potrà essere elevato a sistema.

Oltre ai metodi descritti, molti altri ne vennero proposti che ricorderò molto brevemente, in quanto sono stati quasi completamente abbandonati, o rappresentano procedimenti assolutamente eccezionali.

La colecistectomia parziale, proposta dal Langenbuch ed eseguita

---

(1) Un simile incidente mi è occorso in un caso di colecistite calcolosa cronica da me operato recentemente (*Z. Carolina, d'anni 45*, maritata, di Crescenzago, operata il 30 Dicembre 1920) nel quale, durante la decorticazione sierosa, per la presenza di una placca cicatriziale in corrispondenza della parete inferiore del corpo della cistifellea, si produsse una larga lacerazione con apertura della cavità cistica; dovetti perciò lasciare in posto un piccolo drenaggio, ad onta della completa peritoneizzazione del letto epatico e del moncone del dotto cistico. L'ammalata passò rapidamente a guarigione, senza incidenti.

L'*esame istologico*, dimostrò trattarsi di una colecistite cicatrizzante con notevole spessimento della fibrosa e sottosierosa, esito di una forma flemmonosa recidivante, con scarsi processi ulcerativi. Lo strato diseccato, molto ispessito e di consistenza dura, risultò costituito dallo strato sieroso, discretamente ricco di fibre elastiche, e dalla sottosierosa, molto ispessita, in preda ad un processo di organizzazione fibrosa, con discreta infiltrazione infiammatoria.

dal Gross, Kottmann, Heussner, Parona, Le Dentu, costituisce un metodo di ripiego, al quale si può ricorrere eccezionalmente quando le aderenze che circondano la cistifellea sono così fitte e tenaci da impedirne l'estirpazione totale; in simili circostanze si reseca la parte libera o che si è potuta liberare, e si distrugge col temocauterio la mucosa della porzione rimasta, la quale può a sua volta venir completamente chiusa con sutura, oppure drenata con o senza fissazione al peritoneo parietale.

Come una colecistectomia parziale può pure considerarsi il metodo proposto da *W. Mayo*, il quale consiste nell'asportare la mucosa della cistifellea, rispettando la parete siero-muscolare, la quale viene, ad operazione ultimata, fissata alla parete addominale, in modo da formare un canale nel quale si introduce un tubo di drenaggio. È superfluo che io mi soffermi a dimostrare il perchè questa operazione non ebbe molta fortuna; la dissezione della mucosa non solo richiede un'ampia apertura della cistifellea, ma costituisce un procedimento molto laborioso, poco riguardoso per l'asepsi e spesso impossibile, quando le pareti cistiche sono molto alterate.

L'esclusione della cistifellea, proposta da Zielewicz e da Pop-Avramescu, consistente rispettivamente in una *stomia* od in una *colecistendisi*, associate alla sezione e legatura del cistico, meritano di essere appena ricordate per la loro palese irrazionalità; lo stesso può dirsi delle resezioni parziali della cistifellea, seguite dalla ricostruzione plastica con trapianti liberi di lembi siero-muscolari o di parete venosa (Baldassari e Gardini, Aperlo e Rusca), che fortunatamente, da quanto mi risulta, sono rimaste confinate nel campo sperimentale.

Riguardo alle difficoltà che si possono incontrare nell'esecuzione di un'ectomia, le più importanti e comuni, come già dissi, sono quelle dovute alle aderenze che saldano tenacemente la cistifella agli organi circostanti ed al fegato ed alla presenza di fistole bilio-intestinali o di ascessi pericolecistici. L'asportazione di una vescichetta molto piccola e retratta, può spesso riuscire molto laboriosa per quanto riguarda l'isolamento e la dissezione del cistico e la legatura dell'arteria cistica; la lesione del coledoco e dell'epatico, in questi casi, é tutt'altro che difficile. Rarissimi invece sono i casi nei quali l'ectomia è tecnicamente impossibile, almeno compatibilmente al buon esito dell'operazione; di essi ho già parlato trattando delle indicazioni relative alla colecistectomia.

Vi sono delle anomalie anatomiche che possono sorprendere e sconcertare il chirurgo che si accinge ad operare col deliberato proposito di praticare una ectomia e cioè *l'assenza della cistifellea* od *il suo sviluppo intraepatico;* in quest'ultimo caso, molto raro, l'aspor-

tazione di una vescichetta molto alterata può riuscire assai difficile, per quanto sempre più raccomandabile di una stomia transepatica alla Langenbuch o alla Landerer.

Gli incidenti ed i pericoli che possono occorrere nel corso di una colecistectomia, non sono molti ed abbastanza facilmente evitabili o riparabili, quando si segua una tecnica metodica e diligente. La tanto ricordata *emorragia del letto epatico*, in realtà non è mai tale da destare soverchie preoccupazioni; basta generalmente la legatura di qualche piccolo vaso lungo i suoi margini ed un tamponamento, della durata di pochi minuti, per ottenere l'emostasi completa, anche quando si sono prodotte vaste lacerazioni del tessuto epatico. Nei casi rari nei quali l'emorragia ha tendenza a continuare, si può ricorrere con successo alla sutura emostatica, qualora però il tessuto epatico sia abbastanza consistente da sostenerla, oppure al trapianto libero di omento, mantenuto aderente colla compressione, sulla superficie sanguinante, per qualche minuto (G. Stoukkey); il sistema più semplice che in pratica risponde meglio d'ogni altro è però sempre quello di lasciare in posto un tampone. Tutti gli altri mezzi proposti per arrestare le emorragie epatiche (getti d'aria calda o di vapore, cauterizzazione, applicazione di liquidi emostatici ecc. ecc.), possono trovare la loro indicazione in casi eccezionali, ribelli ai procedimenti descritti.

La rottura dell'*arteria cistica* è un incidente che può verificarsi con maggior frequenza degli altri, quando in seguito a trazioni un po' troppo energiche, si produce la lacerazione o lo strappo del dotto cistico; l'emorragia che ne deriva è talvolta assai grave e tale da preoccupare seriamente l'operatore, in quanto il breve moncone centrale dell'arteria si retrae in profondità, in modo da essere assai difficilmente reperibile; il suo pinzamento alla cieca, costituisce uno dei metodi peggiori, in quanto espone quasi con certezza a gravi lesioni degli elementi dell'ilo epatico. Nei casi di emorragia non molto grave, quando non riesce possibile la legatura, il miglior mezzo è quello di praticare e lasciare in posto un buon tamponamento; quando invece, esperito questo mezzo, l'emorragia continua e non è possibile rintracciare il moncone centrale dell'arteria lesa, il Kehr consiglia la compressione temporanea del legamento epato-duodenale colle dita o meglio mediante un enterostato; se anche con questo mezzo non si arriva ad afferrare il vaso, non rimane che ricorrere alla legatura del ramo destro dell'arteria epatica, od in casi eccezionali, dell'arteria epatica propria (Kehr) (1).

---

(1) Nella Münch. Mediz. Woch. Num 56, 1909, il Kehr riferisce un caso nel quale dovette eseguire la legatura dell'*a. epatica propria*, appunto in seguito ad un'emorragia infrenabile della

La lesione dell'*arteria epatica o dei suoi rami* è un incidente eccezionale nel corso di una colecistectomia; l'Alessandri ne ha comunicato un caso nel quale praticò, con successo definitivo, la legatura del ramo destro dell'arteria epatica lesa. Altrettanto rara è la lesione *dei rami o del tronco della vena porta,* la quale occorre invece, con molta maggior frequenza, nella coledoctomia. Nei casi di piccole soluzioni di continuo, il tamponamento è sufficiente ad arrestare l'emorragia; quando la lesione è invece molto estesa, è consigliabile la sutura, che riesce con relativa facilità, quando si sia ottenuta l'emostasi temporanea colla compressione del legamento epato-duodenale; la legatura, anche di uno dei suoi rami, è assolutamente condannabile.

Un incidente che occorre con maggior frequenza *è la lesione del coledoco e dell'epatico,* (Dobrucki, Dahl, Delagénière, Körte, Kehr) la quale si produce specialmente all'atto della sezione del cistico, quando decorre parallelo od a spirale attorno all'epatico, o quando il tripode di confluenza dei tre condotti è avviluppato da fitte aderenze. Il metodo più semplice per ripararvi è quello di trattare la lesione come se si trattasse di un epatico- o colecodotomia, coll'introdurvi cioè un tubo di drenaggio attraverso alla ferita o col lasciare un tampone a contatto con essa; solo nei casi di lacerazione molto estesa o di sezione circolare completa, è necessario praticare la sutura laterale o termino-terminale. Le operazioni di plastica coi varî metodi proposti [trapianti epiploici, di segmenti di vena (Giordano e Stropeni, R. Danis) o di appendice vermiforme (Molineus), plastiche viscerali con lembi siero-muscolari improntati sulla parete anteriore dello stomaco, del duodeno o della cistifellea (Riedel, Kehr), ricostruzione attorno ad un tubo di gomma, semplice od a T, (Veroogen, Propping, Kehr, Arnsperger e Kimura)] possono trovare la loro indicazione nelle soluzioni di continuo molto estese, non riparabili cogli altri mezzi. In questi casi, anche la legatura del tratto distale del coledoco, seguìta dall'*epatico-duodenostomia,* può dare dei buoni risultati, specialmente quando l'epatico è molto dilatato.

Colecistendisi. — (Loreta 1875), Meredith (1883), Spencer Wells). Consiste in una cistotomia, seguìta dallo svuotamento della cavità cistica e dalla sutura e riposizione della cistifellea nella cavità addominale. Questa operazione, chiamata anche " colecistotomia ideale „ (Bernay), raccolse sul principio il consenso della grande

---

cistica. L'esito fu dei migliori, in quanto non si produsse che una necrosi parziale del lobo destro del fegato: la parte necrosata si eliminò spontaneamante, senza gravi incidenti, ad eccezione di qualche emorragia, facilmente frenata col tamponamento. Nel caso descritto esistevano numerose aderenze epato-diaframmatiche e nella regione subepatica, i cui vasi, oltre all'eventuale esistenza di rami epatici accessori (Rio Branco), concorsero, con tutta probabilità, alla nutrizione del fegato.

maggioranza dei chirurghi, la quale andò rapidamente riducendosi ad una esigua schiera di sostenitori (Schiassi, Delagénière, Leser, Capelle), non appena se ne riconobbero gli inconvenienti immediati ed i suoi esiti lontani ne dimostrarono l'insufficienza curativa (1).

Date le attuali conoscenze sull'anatomia patologica della litiasi, la colecistendisi si può considerare come una operazione irrazionale, la quale può trovare la sua indicazione soltanto in casi eccezionali, quando cioè la cistifellea contenente un calcolo solitario o pochi calcoli, non presenta alterazioni macroscopicamente visibili; condizioni queste, che nel corso di un'operazione non si possono mai esattamente apprezzare, specialmente per quanto riguarda l'elemento infezione.

Per ovviare al più grave inconveniente attribuito alla colecistendisi, e cioè all'eventualità di un versamento biliare nella cavità peritoneale, per il rilasciarsi dei punti di sutura, il Parkes, per il primo, propose di far precedere alla colecistendisi la fissazione della cistifellea alla parete addominale, in modo che la parte suturata rimanesse completamente extraperitoneale (Mattioli, Giordano). Lo Czerny modificò il metodo col fissare la cistifellea dopo averla incisa, vuotata e suturata, e col lasciare in posto un piccolo drenaggio a contatto colla sutura. Altri chirurghi proposero, sempre nello stesso intento, di praticare la colecistendisi col metodo classico, lasciando però un piccolo zaffo o drenaggio a contatto col fondo della cistifellea (Dandolo, Terrier). È evidente, come piuttosto che ricorrere a questi metodi, sia di gran lunga preferibile praticare addirittura una colecistostomia, operazione assai più semplice, rapida e sicura, riguardo agli esiti.

Il Loreta fece in qualche caso seguire alla colecistendisi *la colecistoplicatio,* affardellando le pareti della cistifellea in modo da abolirne la cavità; tale procedimento, che le esperienze di Cignozzi dimostrerebbero inutile, in quanto si ristabilisce costantemente la cavità cistica, non ebbe alcun seguito.

Ricordo ancora, per il suo valore storico, la *colecistotrisia* che da anni è stata definitivamente abbandonata.

* * *

Il trattamento della calcolosi del dotto cistico non differisce per nulla da quello della calcolosi della cistifellea, dal quale oggi non può essere separato; molte delle operazioni che un tempo si eseguivano esclusivamente sul cistico (*cisticolitotrisia*, *cisticotomia*, *cistico-*

(1) A sostegno di questa asserzione, si trovano registrati, nella letteratura, molti casi di recidive calcolose ed infiammatorie. Così, ad esempio, Martig ne raccolse 7 sopra 50 interventi ed il Dandolo 5 sopra 90; altri casi vennero pubblicati dal Langenbuch, Körte, Kehr, ecc. ecc.

litectomia), attualmente non costituiscono che delle operazioni complementari od un tempo di una colecistostomia o colecistectomia.

La *cisticotomia* (Lindner 1891, Kehr 1892) venne in passato eseguita come operazione a sè, per l'estrazione di calcoli unici, voluminosi, incastrati nel cistico, non riducibili nella cavità della cistifellea, nè estraibili colla cisticolitectomia; in alcuni casi venne eseguita la *cisticotomia ideale*, e cioè l'incisione del dotto seguìta dalla sutura completa, in altri la *cisticotomia atipica*, nella quale, alla sutura veniva sostituito un semplice zaffamento della loggia sottoepatica. Attualmente, come operazione esclusiva, è stata quasi completamente radiata dal campo della chirurgia biliare; può venire ancora praticata come intervento complementare di una colecistostomia, quando non sia possibile, con altri mezzi, estrarre i calcoli impegnati dal suo lume (Delagénière). Il Kehr, quando ancora la eseguiva nei primi anni della sua attività chirurgica, consigliava di associarla sempre alla colecistostomia. I risultati operativi immediati della cisticotomia furono generalmente buoni, ma non altrettanto i risultati definitivi; coll'estrazione di un calcolo o di più calcoli dal cistico, non solo non si guarisce la litiasi, ma si lasciano in posto tutti i coefficienti sufficienti e necessari per delle recidîve a brevissima scadenza, senza contare che la calcolosì esclusiva del cistico è rarissima; di regola altri calcoli esistono nel coledoco o nella cistifellea. Bastano queste poche considerazioni per dimostrare l'irrazionalità di questa operazione.

Altri interventi, pure eccezionali e che appena meritano di essere ricordati, sono la *cisticostomia* e la *cisticoentero-* o *gastrostomia*; la prima può essere eseguibile soltanto nei casi, nei quali, in conseguenza di una pregressa colecistectomia o di una atrofia della cistifellea, il canale cistico si è dilatato e contiene dei calcoli. Il drenaggio delle vie biliari attraverso al cistico, che agli effetti pratici può corrispondere ad una cisticostomia, viene qualche volta praticato in seguito ad una colecistectomia (vedi pag. 304).

La *cisticoenterostomia termino-laterale* o *latero-laterale* (Kehr) può essere indicata, quando, in assenza della cistifellea, per vizio congenito o per pregressa ectomia, o perchè colpita da un processo scleroatrofico, si è costretti a praticare una deviazione permanente della bile per una occlusione neoplastica o cicatriziale del coledoco; quando il cistico è ben conservato e dilatato può riuscire più facile di una coledoco- od epatico-duodenostomia. L'Haeddaeus propose ed anche eseguì, in un certo numero di casi, la cisticoenterostomia come operazione complementare alla colecistectomia, allo scopo di evitare la possibile formazione di una fistola biliare esterna; è facile comprendere come la proposta non abbia avuto alcun seguito.

4. - Il trattamento chirurgico della litiasi del coledoco e dell'epatico.

Le numerose operazioni che sono state proposte per la calcolosi delle vie biliari profonde, possono venire classificate, in rapporto allo scopo che si propongono, in due principali categorie; ad una appartengono tutti quegli interventi (massaggio delle vie biliari, epatico-coledocolitotrisia, litectomia, coledocotomia ed epaticotomia) che aggrediscono direttamente il calcolo al fine di rimuoverlo, o di asportarlo; alla seconda tutte quelle operazioni che hanno per scopo di sopprimere la ritenzione biliare e di ristabilire il normale deflusso della bile nell' intestino, per mezzo di anastomosi fra le vie biliari ostruite ed il canale gastro-intestinale. Ora, se si considera che il principio fondamentale che informa la moderna terapia chirurgica della colelitiasi è quello di guarire l'infezione e di provvedere all'asportazione dei calcoli, si comprende come molte delle operazioni appartenenti al primo gruppo non possano più essere prese in considerazione e come le anastomosi biliari debbano rappresentare degli interventi assolutamente di eccezione, i quali trovano la loro indicazione soltanto nell'impossibilità chirurgica di poter ristabilire, con sicurezza, la circolazione biliare attraverso le vie naturali.

Per tali ragioni mi propongo di esporre e prendere in considerazione solo quei processi operativi che l'esperienza di molti anni e di molti chirurghi hanno indicato come più rispondenti al concetto di una terapia razionale, discutendone, più che i particolari di tecnica, i vantaggi e gli inconvenienti che ciascuno di essi presenta. Riguardo a tutte le altre operazioni, che pur colla loro insufficienza tanto contribuirono al progresso della chirurgia biliare, in quanto indussero i chirurghi alla ricerca di sempre nuovi metodi, mi limiterò ad un rapido accenno e ad esporre le ragioni per le quali vennero abbandonate.

* * *

Il massaggio intra-addominale del coledoco e dell'epatico allo scopo di mobilizzare i calcoli in essi contenuti e di sospingerli verso il duodeno, senza incidere le loro pareti (Lange, Elliot, Parkes), costituisce un metodo non solo insufficiente dal punto di vista terapeutico, per il numero notevole di insuccessi che ha registrato, ma

anche pericoloso, in quanto il calcolo, invece di venire espulso nell'intestino, può sfuggire verso l'epatico od incunearsi nella porzione retropancreatica del coledoco o, ciò che è peggio, nell'ampolla di Vater, dove l'estrazione riesce molto difficile anche colla coledocotomia (Bland Sutton, Terrier); sono questi inconvenienti più che sufficienti per giustificare il suo completo abbandono come operazione a sè; come vedremo, può costituire invece una utilissima manovra complementare di una coledocotomia, per spostare i calcoli dall'epatico o dalla porzione pancreatica nel segmento sopraduodenale del coledoco.

La coledocolitotrisia, ideata da Lawson Tait e praticata per la prima volta da Langenbuch (1886), consiste nel frantumare i calcoli attraverso alla parete intatta del coledoco. Eseguita in seguito, per alcuni anni, da molti altri chirurghi, (Thornton, Kocher, Abbe, Delagéniére) andò rapidamente perdendo della sua importanza in causa dei suoi molti insuccessi e dei gravi inconvenienti ch'essa presentava e cioè la facile lesione delle pareti dei dotti biliari, la inevitabile permanenza nel loro lume di frammenti dei calcoli frantumati, possibili centri di precipitazione per la formazione di altre concrezioni, e l'impossibilità di poter eseguire l'esplorazione interna delle vie biliari. Malgrado l'Ombrèdanne abbia cercato, in una sua memoria (1905), di riabilitare questa operazione, essa può e deve considerarsi come quasi completamente radiata dal campo della chirurgia moderna; ho detto quasi, in quanto può, in casi assolutamente eccezionali, trovare la sua indicazione, quando per una ragione qualsiasi non sia possibile il praticare una coledocotomia; condizione necessaria per la sua esecuzione è che i calcoli siano molli, fragili, in modo che il loro frantumamento possa essere praticato colle dita; l'uso di strumenti è in ogni modo condannabile.

La litectomia del coledoco attraverso alla cistifellea, utilizzata per la prima volta dal Langenbuch e volgarizzata specialmente per opera di Kühn e Rose, consiste nell'estrazione dei calcoli contenuti nel coledoco attraverso ad una apertura della cistifellea, sia facendoli scivolare nella sua cavità, sia afferrandoli direttamente, per mezzo di pinze adatte, introdotte nel coledoco attraverso al dotto cistico. Gli inconvenienti di questo procedimento e le cause dei suoi numerosi insuccessi sono facilmente concepibili: in primo luogo, assai raramente esistono le condizioni necessarie per la sua esecuzione, e cioè un cistico pervio, molto dilatato, il calcolo od i calcoli del coledoco molte mobili e facilmente spostabili e la cistifellea così poco alterata da prestarsi facilmente ad una stomia (Langenbuch) o ad una colecistendisi (Rose); se a questo si aggiunge, ch'essa non permette una completa esplorazione delle vie biliari pro-

fonde, e che presenta tutti gli inconvenienti, già ricordati, di una colecistendisi o di una colecistostomia, si comprende come in pratica essa non possa, nè debba avere che una sola indicazione di eccezione, quando cioè lo stato generale dell'ammalato non permette una operazione radicale, generalmente più lunga e laboriosa.

A tutti questi metodi che ho ricordato è stata definitivamente sostituita *l'incisione diretta dei canali biliari,* la sola che effettivamente risponde ai requisiti, ai quali, in tesi generale, deve soddisfare qualsiasi intervento per calcolosi delle vie profonde e cioè la loro completa esplorazione, l'asportazione dei calcoli ed il loro drenaggio.

Coledocotomia. — In rapporto alla sede occupata dal calcolo nel coledoco o per meglio dire alla porzione anatomica sulla quale viene praticata l'incisione, si distinguono tre tipi principali di coledocotomia e cioè: una *coledocotomia sopraduodenale*, *una coledocotomia retroduodenale* ed infine una *coledocotomia transduodenale* (1).

Coledocotomia sopraduodenale. — Eseguita per la prima volta dal Langenbuch (1884) e nelle stesso anno dal Kümmel, in causa dei primi insuccessi si diffuse molto lentamente, tanto che fino al 1892 pochi chirurghi si erano cimentati nella sua esecuzione, con esito fortunato (Thornton, Courvoisier, Kehr, Hochenegg, Jaboulay, Terrier, Lejars ecc.). Da quell'epoca il numero degl'interventi e dei successi andò rapidamente aumentando, cosicchè, in breve tempo, la coledocotomia divenne un'operazione di pratica corrente, sempre però restando uno degli interventi più delicati di chirurgia addominale.

Riguardo alla tecnica di aggressione del coledoco, mi riferisco a quanto ho esposto trattando della tecnica operativa generale (vedi pag. 283-284): una incisione laparotomica molto ampia, preferibilmente quella a baionetta del Kehr, un'accurata esplorazione dell'albero biliare, del duodeno, del pancreas e dello stomaco, l'isola-

---

(1) Dal punto di vista anatomico puro ed in base alla nomenclatura anatomica moderna (Charpy, Poirier, Testut-Jacob, Wiart, Guillaume-Louis, Cunéo, ecc) il coledoco si divide in tre segmenti e cioè in una *porzione retroduodenale*, una *porzione retropancreatica* ed una *intraparietale*; il coledoco, nel 75 % circa dei casi, comincia soltanto sotto al margine superiore del duodeno, nel punto in cui generalmante sbocca il cistico, per cui non esiste una porzione sopra-duodenale e ciò che gli autori descrivono con questo nome, non è che la porzione terminale del dotto epatico, considerata erroneamente come l'origine del coledoco (Testut).

Questa divisione anatomica dimostrerebbe erronea, o per lo meno inesatta, la dizione chirurgica di *coledocotomia sopraduodenale*, dizione che però è stata ancora conservata da tutti i chirurghi, non tanto perchè consacrata dall'uso, ma perchè nel 25 % dei casi corrisponde alla realtà, senza contare che effettivamente il chirurgo, sia per la posizione data all'operando, che per le trazioni che esercita sul coledoco stesso, associate allo spostamento all'interno dell'angolo superiore del duodeno, finisce col creare artificialmente una porzione sopraduodenale, sulla quale generalmente si eseguisce la coledocotomia.

mento diligente del campo operativo e l'esatto riconoscimento del coledoco, sono i principali coefficienti di successo di una coledocotomia. Riguardo all'ultima condizione, ricorderò che il coledoco, nella sua porzione sopraduodenale, decorre lungo il margine libero del legamento epatoduodenale, a destra dell'arteria epatica e al davanti della vena porta; in un piano più profondo decorre la vena cava inferiore, colla quale, nei casi di occlusione dell'*hiatus* di Winslow, può contrarre delle aderenze. La sua parete anteriore, spesso è incrociata da piccoli rami della vena ed arteria gastroduodenale, che all'atto dell'incisione possono essere fonte di emorragie facilmente frenabili con qualche legatura o colla semplice compressione temporanea.

Riconosciuto il calcolo, al di sopra di esso si pratica un'incisione della parete antero-inferiore del coledoco, che l'interessa a tutto spessore per una lunghezza eguale a circa tre quarti del diametro massimo del calcolo, il quale viene estratto esercitando sopra di esso una leggera pressione. Si afferrano allora i due margini dell'incisione, mediante due piccole e sottili pinze dentate (pinze di Chaput) e si procede per mezzo dell'isterometro, o meglio col dito indice, se il coledoco è molto dilatato, all'esplorazione di tutto il canale fino alla papilla e dell'epatico; se si avvertono altri calcoli si asportano colla *curette* o con pinze, se sono piccoli, molto mobili e vicini all'incisione; se invece sono situati nell'epatico o nell'ultima porzione del coledoco, si cerca con caute manovre di sospingerli, sulla guida dell'isterometro, verso l'apertura praticata. Queste manovre, secondo il Kehr, Körte e Riedel, riescono nella grande maggioranza dei casi (nel 90 % circa). Qualora si trattasse di calcoli saldamente incuneati, assolutamente inamovibli colle manovre descritte, senza correre il pericolo di lacerare le pareti, spesso ulcerate e molto assottigliate dei dotti biliari, è necessario ricorrere alla coledocotomia retro - o transduodenale ed eccezionalmente transpancreatica, secondo le modalità che verrò esponendo in seguito. Lo stesso procedimento si deve eseguire a scopo esplorativo, quando il cateterismo fornisce un reperto incerto sulla presenza di ostacoli nei canali esplorati, non diagnosticabili colla semplice esplorazione (ved. pag. 285).

Asportato il calcolo, accertata la completa pervietà delle vie biliari e completata la loro evacuazione, l'operazione può essere ultimata, sia colla sutura dell'incisione del coledoco, che con l'applicazione di un tampone a suo contatto, o coll'introduzione di un drenaggio nel lume biliare, sia diretto nell'epatico, che nel coledoco.

La coledocotomia con sutura e con chiusura completa della parete addominale sarebbe un'operazione veramente ideale, se non presentasse gravi inconvenienti relativi all'esecuzione ed ai suoi esiti,

inconvenienti che vennero avvertiti anche dai primi operatori che la eseguirono, Kümmel (1884) Riedel (1888) Thornton (1889) Carle, ecc.

La chiusura definitiva dell'incisione del coledoco riesce qualche volta impossibile o per lo meno assai difficile, sia per la sua situazione assai profonda, non di rado nascosta da aderenze, sia per lo stato delle sue pareti, spesso non abbastanza resistenti per sostenere una sutura; di più, anche nei casi in cui è possibile, costituisce una operazione assai delicata e quindi lunga e laboriosa. Le complicazioni postoperatorie, ad essa imputabili, sono ancora più gravi: può infatti accadere che i punti di sutura si rilascino, determinando uno spandimento di bile nella cavità peritoneale, con conseguenze fatali (Riedel, Schwartz), specialmente nei casi in cui la bile è molto settica e nei quali non venne lasciato uno zaffo a contatto colla parete suturata; la mortalità, nella colecodotomia con sutura, sarebbe, secondo il Kehr, del 10-15%, di fronte all'esigua percentuale del 3%, portata dalle più recenti statistiche relative alla coledocotomia con drenaggio; il Quènu, sopra 95 osservazioni raccolte nella letteratura, riferisce una mortalità del 35.5%; in 21 casi la sutura non aveva tenuto, per cui la guarigione era avvenuta in seguito alla formazione di una fistola biliare.

L'appunto più grave che viene fatto alla coledocotomia con sutura, ed a ragione, è che essa non realizza, che in casi eccezionali, le condizioni necessarie per guarire od almeno attenuare l'infezione dei canali biliari. Il drenaggio per le vie naturali non può mai essere considerato come sufficiente; data la poca pressione della bile nei dotti biliari, basta una tumefazione della mucosa della papilla per ostacolarne, in modo sensibile, il deflusso. Si sono infatti con frequenza osservate, a poca distanza dall'operazione, delle crisi di ostruzione acuta, dovute, nella maggior parte dei casi, ad una *poussée* infiammatoria che ha determinato una tumefazione della mucosa del coledoco, in altri, all'esistenza di un calcolo passato inavvertito o disceso dall'epatico; in qualche caso la causa dell'ostruzione potè essere riferita ad ammassi di muco e conglomerati pigmentari, o ad un coagulo sanguigno, che si era formato là dove era stata praticata l'incisione del coledoco (Quénu).

Si comprende come, in causa di tutti questi inconvenienti, il campo delle indicazioni della coledocotomia con sutura sia andato rapidamente limitandosi a casi specialissimi, a condizione cioè che il coledoco fosse poco alterato e facilmente accessibile, senza soverchie trazioni, che il calcolo fosse unico, e che sopratutto non esistesse una infezione delle vie biliari od un'alterazione a carico del pancreas (Riedel, Körte, Israel, Lindner, Michaux, Terrier, Schwartz, Legueu, Montprofit, Lejars, Alessandri, Carle, Donati ecc.) In queste

condizioni si sono avuti certamente brillantissimi successi, anche definitivi, ma è altrettanto vero che in pratica esse si verificano assai raramente e sono molto difficilmente valutabili; così, ad esempio, riguardo all'infezione, non credo sia tanto facile poterne stabilire più o meno l'esistenza e più ancora fissarne il grado, in base ad un elemento di giudizio così fallace come quello fornito dall'esame macroscopico delle condizioni anatomiche delle vie biliari, e della bile che da esse defluisce: un coledoco, in apparenza normale, può essere in preda a processi infiammatorî ulcerativi della mucosa, ed una bile chiara, fluida, d'aspetto normale, che defluisce dall'incisione del coledoco, all'esame batteriologico fornisce, quasi costantemente, colture positive, specialmente per il *bact. coli*. Per ovviare ad alcuni degli inconvenienti ricordati, il Riedel, il più strenuo sostenitore della sutura del coledoco, ha proposto di associarla alla colecistostomia; la modificazione, quando lo stato della cistifellea lo permette, è certamente buona, ma sempre inferiore al drenaggio diretto delle vie biliari profonde, di cui tratterò dopo avere esaminato i vari metodi di coledocotomia.

Concludendo, l'opportunità di una coledocotomia con sutura deve essere vagliata con molta prudenza e la sua scelta essere subordinata alle condizioni ricordate, nella cui valutazione devono pure essere presi in speciale considerazione anche tutti i dati relativi al decorso della malattia e quelli desunti dall'esame clinico dell'ammalato. La sutura va praticata con molta diligenza, con catgut sottile ed a punti staccati, cercando di comprendere soltanto la parete sieromuscolare; in ogni caso è consigliabile, senza eccezioni, di lasciare uno zaffo od un drenaggio nella regione subepatica, come valvola di sicurezza, per qualsiasi evenienza.

Coledocotomia retroduodenale (1). — Mobilizzato ed arrovesciato il duodeno e la testa del pancreas all'interno, in modo da mettere bene in evidenza la loro superficie posteriore, si pratica l'esplorazione esterna del coledoco, eventualmente sulla guida dell'isterometro, nel caso fosse già stata praticata una coledocotomia sopraduodenale, comprendendo il canale fra due dita, uno dei quali striscia sulla faccia anteriore del duodeno e del pancreas, e l'altro sulla posteriore. Trovato il calcolo, è sempre consigliabile, in primo tempo, di mobilizzarlo e spostarlo, con manovre molto delicate e prudenti, verso la porzione sopraduodenale del coledoco; quasi sempre si riesce nell'intento, tanto che il Kehr, sopra 50 casi, dovette praticare l'incisione retroduodenale del coledoco soltanto in tre, ed il Payr due volte sopra 54.

---

(1) Per la tecnica della mobilizzazione del duodeno ved. a pag. 286.

Se la mobilizzazione del calcolo, per la sua fissità o per il suo volume, non riesce, si incide il tessuto pancreatico al di sopra di esso fino a scoprire la parete del coledoco, che si apre per un tratto appena sufficiente a permettere l'estrazione, senza produrre lacerazioni. Se le pareti del coledoco sono molto alterate e friabili, in modo da lasciare dei dubbi sull'esito della sutura, e più ancora se all'atto dell'incisione si è avuto uno spandimento di bile densa, torbida, commista ad essudato purulento, è assolutamente doveroso lasciare aperta l'incisione ed applicarvi un piccolo tubo a drenaggio od uno zaffo, sopra il quale si ribatte il duodeno. Nel caso contrario, ed in condizioni eccezionalmente favorevoli, si può invece procedere alla chiusura dell'incisione con punti staccati in *catgut*, siero-muscolari, tralasciando però sempre la sutura del pancreas; il duodeno viene ricollocato nella sua posizione anatomica e fissato mediante un sopraggitto in seta sottile, che chiude l'incisione del peritoneo parietale, lasciandovi però una piccola apertura sufficiente a dar passaggio ad un piccolo zaffo, allo scopo di evitare l'eventuale e facile formazione di una raccolta retropancreatica. In ogni caso, qualunque sia stato il trattamento dell'incisione del coledoco, è consigliabile, come regola generale, ultimare l'operazione col drenaggio dell'epatico, nell'intento di sottrarre al contatto colla bile il tratto distale del coledoco, nel quale si è svolta l'operazione, e di favorire quindi il buon esito della sutura o la cicatrizzazione spontanea della ferita (Kehr).

Se la coledocotomia retroduodenale offre il grande vantaggio di permettere una completa esplorazione del coledoco, nonchè quello di favorire lo spostamento di un calcolo nella sua porzione sopraduodenale, senza dover ricorrere a manovre cieche e violente, pure non è scevro da gravi inconvenienti, riferibili alle difficoltà che incontra la sua esecuzione ed alle possibili complicanze postoperatorie.

Anche volendo prescindere dall'esistenza di aderenze, generalmente molto diffuse, al punto da conglobare in un unico groviglio di tessuti infiammati, il duodeno, il colon, la cistifellea e la superficie inferiore del fegato, nel quale riesce molto difficile l'orientamento anatomico, la colecodotomia retroduodenale incontra sempre, in base al giudizio della maggior parte degli operatori che l'hanno eseguita, sensibili difficoltà, dovute alla normale fissità anatomica del duodeno (1). All'atto dello scollamento si possono produrre emor-

(1) Essa è dovuta al legamento epato-duodenale, che lo riunisce al fegato, ed alla radice del mesocolon trasverso, che incrocia la sua porzione verticale, a metà circa del suo decorso, dividendola in due segmenti, una sopramesocolica e l'altra sottomesocolica; quest'ultima è a sua volta incrociata in avanti dai vasi colici superiori di destra, nel mentre parallelamente ad essa decorre l'ultimo tratto del colon ascendente (Wiart), più o meno discosto, secondo la lunghezza del suo *meso*. La faccia posteriore del duodeno non è a diretto contatto colla vena cava, ma ne è separata da un tessuto cellulare lasso, da alcune ghiandole linfatiche e dalla lamina fibrosa (lamina di Treitz), che costituisce il residuo del *meso* primitivo.

ragie, talvolta abbastanza notevoli, (Payr, De Quervain) per lacerazioni dei vasi pancreatico-duodenali e del tessuto pancreatico, o per la lesione di un piccolo plesso venoso situato dietro la faccia inferiore della porzione verticale del duodeno. Altro accidente, che può occorrere e di notevole gravità (Kocher, Kraske), è la possibile lesione del dotto di Wirsung, specialmente quando si vuole spingere troppo avanti, verso la papilla, l'isolamento del coledoco; la conseguenza di questa lesione è la formazione di una fistola, generalmente irreparabile, con fuoruscita di grandi quantità di secreto pancreatico, fino a due o tre litri al giorno.

Riguardo alle complicanze postoperatorie, oltre la formazione di un flemmone retropancreatico, che costituisce una delle eventuatità più facili, vanno considerate la possibilità di una emorragia secondaria e la formazione di una fistola duodenale, dovuta, sia alla compressione esercitata dallo zaffo e dal drenaggio sulla sua parete posteriore, sia alla lesione di alcuni rami dell'arteria pancreatico-duodenale od a lacerazioni parietali, parziali, prodotte durante l'operazione.

Coledocotomia transduodenale. — Consiste nell'aprire l'ultima porzione del coledoco, attraverso un'apertura praticata sulla parete anteriore del duodeno. Proposta dal Langenbuch nel 1884 ed eseguita, per la prima volta, da Mac. Burney nel 1891 e più tardi dallo Czerny, (1892) e dal Kocher (1894), venne in seguito adottata da molti chirurghi (Kehr, Carle, Robson, Moynihan, Sprengel, Vautrin, Schiassi ecc.), tanto che Gosset, nel 1908, già aveva potuto raccogliere una casistica di 95 osservazioni, comprendente, sia quelle relative a semplici *litectomie transduodenali,* che quelle di *papillotomia* e di vera *coledocotomia transduodenale.* In quest'ultimo decennio il numero dei casi pubblicati ed operati con successo si è andato notevolmente accrescendo, segno evidente del sempre più largo consenso, che questa operazione, oggi ben disciplinata in ogni suo particolare di tecnica, va acquistando nel campo della chirurgia biliare. Essa può essere eseguita, non soltanto a scopo terapeutico, ma anche a scopo diagnostico, quando l'esplorazione esterna ed interna delle vie biliari, praticata per via sopraduodenale, ha lasciato il sospetto della presenza di un calcolo o di un ostacolo di natura non diagnosticabile, se non direttamente, nella porzione intraparietale del coledoco o nella papilla.

Riconosciuto esattamente il segmento sopramesocolico della porzione verticale del duodeno, si pratica, sulla sua parete anteriore, all'unione circa del terzo medio col terzo inferiore, una incisione trasversale (Kocher, Kehr, Carle, Robinson), lunga 3-4 cm.; altri

(Mc. Burney, Mayo Robson, Terrier, Quènu) preferiscono una incisione longitudinale, la quale, pur presentando l'inconveniente di ledere un maggior numero di vasi e di dare quindi una noiosa emorragia durante l'operazione, presenta però il grande vantaggio di facilitare la ricerca della papilla di Vater, la quale, come è noto, sbocca sulla parete postero-interna del duodeno ad altezze molto variabili; coll'incisione trasversale può capitare di arrivare a un livello superiore od inferiore al suo sbocco e di dover quindi aggiungere un'altra incisione longitudinale, risultando così, alla fine, un taglio a T (Sprengel), il quale rende assai difficile e di esito poco sicuro la sutura dell'intestino. Se però si considera, che nella grande maggioranza dei casi la coledocotomia transduodenale si pratica per estrarre un calcolo palpabile attraverso alle pareti duodenali, il quale indica, con sufficiente precisione, l'altezza della papilla, il ricordato inconveniente perde molto del suo valore; l'incisione trasversale presenta sempre il grande vantaggio di essere parallela al decorso dei vasi della parete duodenale e di rispettarne quindi la nutrizione, e di poter essere facilmente suturata senza produrre un restringimento del lume intestinale; per queste ragioni ritengo debba essere, di regola, preferita alla longitudinale.

Quando esiste un calcolo nella porzione intraparietale od ampollare del coledoco, esso determina generalmente un rilievo sulla parete posteriore del duodeno, facilmente riconoscibile alla vista ed al tatto; se il calcolo non è avvertibile, bisogna prima riconoscere la papilla, cosa ordinariamente facile sul vivo, in quanto si distingue per il suo colorito più intenso di quello della mucosa circostante; spesso, quando esiste un processo infiammatorio del coledoco, si presenta tumida ed arrossata, e quindi ancora più facilmente riconoscibile. Trovato l'orificio papillare, si afferra la mucosa duodenale, ai suoi lati, per mezzo di due piccole pinze a pressione, al fine di evitare che abbia a sfuggire all'atto dell'introduzione della sonda, quindi, sulla guida dell'indice introdotto nell'*hiatus* di Winslow e fatto scivolare sotto il duodeno, si eseguisce il cateterismo del coledoco. Rinvenuto il calcolo, se è piccolo e mobile, può essere enucleato attraverso alla papilla come un nocciolo di ciliegia, con la semplice pressione digitale, oppure venire estratto colla *curette* o mediante una pinza da calcoli, colla quale si forza e si dilata l'orifizio papillare *(litectomia semplice transduodenale);* se è fisso e molto voluminoso, è necessario ricorrere alla *papillotomia*, se ha sede nell'ampolla, ed alla *coledocotomia* se è situato nella porzione intraparietale del coledoco. Nel primo caso basta incidere la mucosa duodenale, generalmente molto assottigliata e tesa sulla superficie del calcolo, nel secondo bisogna interessare col taglio la parete posteriore del

duodeno e quella anteriore del coledoco e talvolta anche una piccola porzione di tessuto pancreatico.

Estratto il calcolo, i margini dell'incisione del coledoco e della parete duodenale, già in precedenza afferrati con piccole pinze dentate, vengono esattamente affrontati e riuniti con punti di sutura staccati in *catgut*, in modo da formare una fistola coledocoduodenale *(coledocoduodenostomia di Kehr)*. Questa sutura deve essere fatta con molta precisione, specialmente in corrispondenza degli angoli, in modo da non lasciare delle soluzioni di continuo fra la parete intestinale a quella del coledoco, attraverso alle quali può filtrare della bile e del contenuto duodenale nei tessuti retroperitoneali; questo pericolo è tanto più facile, quanto più lunga è stata l'incisione del coledoco, ragione per cui, come regola generale, la coledocotomia transduodenale deve sempre limitarsi alla porzione intraparietale del canale od oltropassarla appena di poco, sul segmento appena soprastante ed intimamente accollato alla parete duodenale; quando si è eseguita una semplice papillotomia, si può fare a meno della sutura.

Molto spesso la transduodenale è stata preceduta da una coledocotomia sopraduodenale, praticata a scopo esplorativo o per l'estrazione di un altro calcolo biliare; in questi casi il Kehr consigliava di praticare la spazzatura del canale *(choledochusfege)*, per mezzo di una striscia di garza introdotta ed attirata fino nel lume intestinale, attraverso all'apertura sopraduodenale, per mezzo di una comune pinza da calcoli, a branche sottili, o di una pinza di Kocher. La sutura dell'incisione del duodeno viene eseguita colla stessa tecnica di una comune sutura intestinale; in alcuni casi può essere utile ricoprirla con un lembo di epiploon.

Come nella coledocotomia retroduodenale, così anche nella transduodenale il Kehr raccomandava di ultimare l'operazione col drenaggio dell'epatico, specialmente quando esistono fatti manifesti di angiocolite ed altri calcoli nel tratto sopraduodenale o retropancreatico, allo scopo di lasciare in riposo la sutura coledoco-duodenale e di favorirne quindi la rapida e completa cicatrizzazione. Soltanto nei casi con scarsi fatti infiammatorî e con calcolo unico, che potè essere estratto colla semplice papillotomia, il drenaggio può essere tralasciato. Quando l'infezione delle vie biliari ha raggiunto un certo grado, il drenaggio naturale riesce generalmente insufficiente, per le ragioni già esposte a proposito della coledocotomia con sutura.

La coledocotomia transduodenale offre senza dubbio notevoli vantaggi; è un'operazione di relativamente facile esecuzione e può essere eseguita anche quando esistono molte aderenze nella regione subepatica; permette una completa esplorazione dei canali biliari ed

assicura, come nessun'altra, la completa disostruzione dell'ampolla di Vater. Malgrado ciò non le sono mancate molte critiche, alcune delle quali sono, in realtà, giustificate. Riguardo alla sua esecuzione, se riesce abbastanza facile quando i calcoli hanno sede nella porzione intraparietale del coledoco, le difficoltà si accrescono notevolmente, fino a renderla impossibile, per calcoli situati nel tratto retropancreatico; la ricerca della papilla, quando essa non è direttamente indicata dalla presenza del calcolo, può talvolta riuscire molto indaginosa e richiedere un'ampia incisione della parete duodenale. All'atto dell'estrazione del calcolo possono insorgere difficoltà tutt'altro che trascurabili, quando esso è molto voluminoso, fisso, è la parete del coledoco molto alterata e lacerabile; la diretta e facile conseguenza di tali condizioni e difficoltà può essere un'infezione retropancreatica, dovuta al cattivo esito della sutura coledoco-duodenale. Altro appunto, forse il più ovvio e sul quale maggiormente s'insiste, è che l'apertura del duodeno espone il campo operativo ad una facile infezione, specialmente quando l'operazione riesce molto lunga ed indaginosa; il valore di questa critica è più teorico che reale, in quanto, con un buon isolamento del campo operativo, il pericolo di una contaminazione non è molto superiore a quello che si corre quando si pratica una comune gastroenterostomia, tanto più se si considera, che il contenuto della prima porzione del duodeno è relativamente poco settico. Tutte le altre obbiezioni ricordate si riferiscono, non già ad inconvenienti che si verificano sistematicamente, ma che si riscontrano in quelle particolari condizioni, per le quali qualsiasi atto operativo può riuscire difficilissimo.

Gli accidenti postoperatorî ad essa imputabili, benchè raramente figurino come cause d'insuccesso nelle statistiche fino ad oggi conosciute, meritano senza dubbio maggior considerazione, e specialmente la possibilità che si abbia a costituire una raccolta retroduodenale, dovuta ad uno spandimento di bile infetta o di contenuto duodenale, per il rilasciarsi della sutura della duodenostomia. Altra complicazione che può avverarsi, alla quale talvolta riesce impossibile riparare, è la formazione di una fistola duodenale (Hungertod, Hancock, Kehr, Payr), che il Kehr attribuisce alla compromessa nutrizione della parete duodenale, sia per eventuali lacerazioni parziali, provocate dal distacco di aderenze, sia per la lesione di numerosi vasi sanguigni, che per la compressione esercitata da un tampone applicato a contatto colla sutura, e ciò a prescindere da eventuali errori di tecnica, commessi durante l'enterorafia. Se tutti questi inconvenienti possono in parte essere evitati coll'incisione trasversale della parete duodenale o col coprire la linea di sutura mediante un lembo epiploico, sta il fatto che la fistola duodenale venne segnalata da

molti autori come un accidente, se non frequente, tutt'altro che trascurabile; l'Hancock, ad esempio, ne riferisce due casi, di cui uno seguito da morte, sopra 62 osservazioni raccolte nella letteratura, ed il Kehr, quattro sopra 29 casi da lui operati.

Come risulta da quanto ho esposto, coledocotomia retroduodenale e transduodenale presentano ciascuna i loro vantaggi ed i loro inconvenienti, per cui hanno avuto ed hanno tuttora i loro sostenitori ed i loro avversari (1). Prescindendo da ogni discussione d'indole teorica, di cui troppo spesso si abusa nella trattazione di simili argomenti, ritengo non si possa dare la preferenza sia all'uno che all'altro metodo, nel senso di una reciproca sostituzione, in quanto ciascuno di essi ha, nel campo pratico, diverse indicazioni, e ciò in rapporto alla diversa situazione dei calcoli ed alle condizioni nelle quali si presenta il campo operativo. Quando, sia colla palpazione diretta, che coll'esplorazione strumentale attraverso ad una incisione sopraduodenale, si avverte o si ha ragione di sospettare la presenza di un calcolo, fisso ed incuneato nella papilla, inamovibile colla sonda o colla pressione digitale, e nei casi nei quali la presenza di aderenze rende impossibile o particolarmente difficile l'accesso alla porzione sopraduodenale del coledoco ed alla regione retropancreatica, la transduodenale costituisce la via più razionale, sia dal punto di vista anatomico che chirurgico, venga essa eseguita a scopo terapeutico o diagnostico; nei casi invece nei quali il chirurgo sospetta od avverte la presenza di calcoli nella porzione retroduodenale e retropancreatica, la mobilizzazione del duodeno, qualora sia chirurgicamente possibile, seguìta o meno da una coledocotomia retroduodenale, credo debba rappresentare il metodo di scelta. Il voler raggiungere un calcolo nel tratto intraparietale del coledoco, attraverso una coledocotomia retroduodenale, è altrettanto difficile ed intempestivo, che il voler asportare un calcolo fisso nella regione retropancreatica, battendo la via transduodenale; mi riferisco a questo proposito a quanto dissi descrivendo la tecnica relativa alle due operazioni.

Coledocotomia transpancreatica. — Eseguita da pochi chirurghi e con vario successo, o per meglio dire, con una discreta mortalità (Terrier 1892, Czerny, Mac Graw, Kraske, Kehr) venne recentemente difesa dal Tansini, che la eseguì su tre ammalati, di cui due guarirono ed uno morì, per sincope, diciotto giorni dopo l'operazione.

---

(1) La mortalità data dalle due operazioni, almeno a giudicare dalle statistiche più importanti ed accreditate, sarebbe presso a poco uguale: secondo la statistica di Connel, relativa a 77 casi raccolti nella letteratura, sarebbe del 13 % per la *coledocotomia retroduodenale* e secondo i dati riferiti dall'Hancock, relativi a 62 osservazioni, sarebbe del 12,6 % per la *coledocotomia transduodenale*.

La tecnica operativa, prescindendo dalla complessità anatomica della regione, non presenta grandi difficoltà. Messa bene in evidenza la testa del pancreas (Morone, Magenau) e spinto in avanti il calcolo od il corpo che si sospetta come tale, mediante l'indice introdotto nel forame di Winslow, si incide, sulla guida della resistenza da esso offerta, il foglietto del mesocolon trasverso, quindi il tessuto pancreatico, avendo cura di mantenersi sempre in immediata vicinanza del margine interno del duodeno e procedendo cautamente, per via ottusa, fino a raggiungere la parete anteriore del coledoco. Se nuovi tentativi per mobilizzare il calcolo e farlo scivolare verso la porzione sopraduodenale riescono infruttuosi, si pratica sul coledoco un'incisione, i cui margini vengono subito afferrati da piccole pinze a denti, sulle quali si cerca di esercitare una dolce trazione, al fine di portare il dotto in un piano più superficiale; l'estrazione consecutiva del calcolo va eseguita con molta delicatezza, al fine di non produrre estese lacerazioni della parete del coledoco e del tessuto pancreatico. L'operazione viene ultimata coll'applicazione di un piccolo tubo a drenaggio, il quale, attraverso all'apertura del coledoco, viene spinto nell'epatico, oppure, nei casi in cui il coledoco è molto dilatato, mediante una coledocostomia. (Tansini).

Il Morone (1), al termine della sua relazione, conclude col dire che la coledocotomia transpancreatica " è una operazione sempre praticabile, qualunque sia la gravità delle alterazioni locali; che, come la più diretta per aggredire il coledoco nella seconda porzione è, *coeteris paribus*, più sollecita delle altre e che infine essa ha sulle altre il grande vantaggio di permettere, anche senza operazioni complementari, il drenaggio artificiale, sufficiente e completo, delle vie biliari, sia mediante una coledocostomia, che col drenaggio dell'epatico „.

Non ho mai praticato, nè presenziato ad una coledocotomia transpancreatica, ma stando al giudizio ed ai risultati di altri chirurghi che la eseguirono e considerando la complessità anatomica della regione in cui si svolge l'atto operativo, non mi sembra che essa debba essere tanto facile, sollecita e scevra da pericoli come la vorrebbe il Morone. Come dice il Quénu, il campo operativo è limitato ad un piccolo rettangolo, di cui tre lati sono costituiti dalle tre prime porzioni del duodeno ed il quarto dalla vena mesenterica superiore; il coledoco, il quale discende verticalmente o meglio un pò obliquamente verso l'esterno, nel mezzo di questo quadrilatero, è ricoperto in avanti dal tessuto pancreatico ed incrociato dal dotto del Santorini, da rami arteriosi provenienti dall'arteria pancreatico-duodenale e dalla gastroepiploica destra, nonchè dalle vene dello

(1) G. Morone. *Per la coledocolitotomia transpancreatica.* — Riforma medica N. 7-8, 1913.

stesso nome e dal peritoneo parietale. Lo spessore del tessuto pancreatico è di tanto minore, quanto più si avvicina allo sbocco duodenale del coledoco; da 14 a 15 mm. in alto, si riduce a 5-6 mm. in basso; il dotto di Wirsung discende obliquamente a destra, e verso l'estremità duodenale del coledoco, mantenendosi all'interno e ad un livello ad esso inferiore. Si comprende da questa breve descrizione anatomica, come il campo operativo sia assai ristretto e come, anche usando tutte le possibili precauzioni, si possano produrre lesioni dei dotti pancreatici ed avere facili emorragie, le quali possono ripetersi anche nel periodo postoperatorio; questi accidenti, che in pratica si sono verificati con una certa frequenza (Kraske e Kehr), sono tutt'altro che trascurabili, in quanto possono seriamente compromettere l'esito dell'operazione.

Oltre a questi inconvenienti, il trovare il coledoco per questa via, quando la sua situazione non sia indicata dalla presenza di un calcolo, non deve riuscire molto facile, malgrado il Morone sostenga di essere sempre riuscito a scoprirlo sul cadavere, anche senza la guida della sonda introdotta attraverso una incisione sopraduodenale. Per tutte queste considerazioni, ritengo che la via transpancreatica debba essere seguìta in condizioni affatto speciali, quando cioè il calcolo si avverte distintamente attraverso al tessuto pancreatico e per le estese aderenze infiammatorie degli organi della regione non sia possibile battere la via retroduodenale (Kehr, Wiart, Gosset ecc.); non è quindi un metodo da condannare completamente, come vorrebbero alcuni autori, ma che merita invece di essere conosciuto più di quanto non lo sia, in quanto, in qualche caso, può rappresentare pel chirurgo l'unica via adatta e possibile per meglio aggredire il segmento retropancreatico del coledoco.

La coledocostomia. — È una operazione d'eccezione, che appena merita di essere ricordata (Helferich 1887, Winiwarter, Kehr, Körte, Quénu); fu quasi sempre eseguita per errore, invece di una colecistostomia, in quanto il coledoco, molto dilatato, venne confuso colla cistifellea. Attualmente che la tecnica del drenaggio delle vie biliari e della loro anastomosi coll'intestino è ben disciplinata e conosciuta, si può dire che, come operazione a sè, non ha più alcuna indicazione, nemmeno di eccezione; può tutt'al più rappresentare una opezione complementare, come nei casi di coledocotomia transpancreatica riferiti dal Tansini.

Il drenaggio delle vie biliari principali dopo una coledocotomia. — Per quanto riguarda il meccanismo d'azione e l'efficacia del drenaggio nel favorire la disinfezione delle vie biliari extra- ed intraepatiche, mi riferisco a quanto già dissi trattando delle sue in-

dicazioni nella litiasi della cistifellea (vedi pag. 301). Nella calcolosi delle vie biliari principali, la necessità della sua applicazione appare ancora più evidente, non appena si consideri, che allorchè nel coledoco o nell'epatico esistono dei calcoli, la cui presenza richiede un atto operativo, l'infezione non fa mai difetto, anzi, quasi sempre, come ho più volte ripetuto, rappresenta la causa di tutte le manifestazioni cliniche, che appunto il chirurgo è chiamato a guarire; un calcolo senza infezione, nella maggioranza dei casi, è un calcolo latente. Trattando della coledocotomia, ho pure ricordato tutti i gravi inconvenienti che in pratica si sono verificati in seguito alla sutura completa della incisione del coledoco (vedi pag. 328) e le ragioni per le quali non si possa considerare come sufficiente il drenaggio attraverso le vie naturali (vedi pag. 328); non credo quindi di dovermi intrattenere più a lungo su questa importante questione, che ormai la pratica ha risolto molto meglio di qualsiasi discussione teorica, per cui mi limiterò ad esporre, in questo capitolo, i vari metodi coi quali il drenaggio può venire effettuato, ed a discuterne i relativi vantaggi, incovenienti, e specialmente le rispettive indicazioni.

La derivazione della bile in seguito ad una coledocotomia si può ottenere: I°) *col lasciare aperta l'incisione del coledoco e col drenare semplicemente la loggia sottoepatica;* II°) *mediante una colecistostomia, preceduta dalla sutura completa del coledoco;* III°) *coll'introduzione di un tubo a drenaggio direttamente nel lume del coledoco;* IV°) *col drenaggio diretto dell'epatico.*

Il *drenaggio della loggia sottoepatica,* usato, pare per la prima volta, dal Quénu, consiste nell'applicare direttamente a contatto coll'apertura del coledoco un tubo o due tubi di gomma (Hartmann, Routier, Quénu) circondati da compresse, che li isolano completamente dalla cavità addominale; il mettere uno zaffo di garza in comunicazione col lume biliare, non è assolutamente raccomandabile, in quanto vi può lasciare un piccolo filo, possibile causa di recidive *(Fadenrecidiven).* Il metodo, sempre migliore della coledocotomia con sutura, non è certo ideale, nè scevro di pericoli, in quanto la bile non si scarica tutta attraverso ai tubi di drenaggio, ma in gran parte imbeve i tamponi, quando ancora non si sono formate delle solide aderenze protettrici, con grande pericolo di inquinamento della cavità peritoneale. Deve quindi essere riservato ai casi nei quali esiste l'impossibilità materiale di drenare direttamente il lume biliare, sia per la sua ristrettezza, che per la sua poca accessibilità, sia ancora per la necessità di dover porre termine rapidamente all'operazione; può essere pure indicato in condizioni particolarmente favorevoli, nei casi cioè di litiasi recente, quando l'aspetto delle vie biliari e della bile danno ragione di ritenere che l'infezione è molto

attenuata. In quest'ultime circostanze, l'impiego di questo sistema di drenaggio può dare dei buoni risultati, in quanto la fistola del coledoco si chiude generalmente con molta maggiore rapidità di quando vi si applica un tubo a drenaggio direttamente nel suo lume. I tamponi non devono mai venir smossi prima di 4 o 5 giorni e tolti col drenaggio soltanto in 9ª o 10ª giornata; la fistola biliare residua si chiude generalmente in capo a tre o quattro settimane al massimo.

Il drenaggio attraverso alle vie biliari accessorie, preceduto dalla sutura del coledoco (Riedel), è spesso impossibile, quasi sempre insufficiente, raramente utile; impossibile, in quanto, nel maggior numero dei casi (legge di Courvoisier-Terrier), la cistifellea è molto piccola, retratta o molto alterata, con eventuali fistole che la fanno comunicare col lume intestinale; insufficiente, per la frequente esistenza di stenosi del dotto cistico, poco utile e conveniente, quando esiste la possibilità di eseguirla, perchè presenta tutti gli inconvenienti di una coledocotomia con sutura e di una colecistostomia. La sua applicazione pratica ritengo debba essere assolutamente eccezionale, e cioè soltanto quando esistono le condizioni, da me già esposte, per una sutura del coledoco; la cistostomia può allora rappresentare, qualora però la cistifellea sia poco alterata, un utile mezzo per favorirne il buon esito.

Il drenaggio diretto delle vie biliari principali costituisce il più grande progresso realizzato dalla chirurgia biliare ed il metodo più razionale che ha dato, per ora, i migliori risultati. Praticato per la prima volta dal chirurgo americano Abbe, venne difluso e studiato nei suoi più fini particolari di tecnica dal Kehr, tanto che "l'*hepaticus drainage*„ passa ormai sotto il suo nome. Quando le vie biliari sono facilmente accessibili, la tecnica d'applicazione non presenta grandi difficoltà, sia che si voglia drenare il coledoco o l'epatico, oppure i due dotti ad un tempo.

Il *drenaggio del coledoco* si effettua, nel modo migliore, introcendo, attraverso all'apertura in esso praticata, un piccolo tubo di gomma di un diametro un po' inferiore, di circa un terzo, a quello del canale, affinchè non abbia a produrre ulcerazioni da decubito nella mucosa, già alterata dal processo infiammatorio. Serve molto bene allo scopo un comune catetere Nelaton, la cui estremità forata viene spinta, per 1-2 cm., nel tratto distale del coledoco, avendo cura di non mai oltrepassare la papilla. Se ciò avvenisse, non solo si avrebbe l'inconveniente di un riflusso di contenuto intestinale attraverso al tubo, ma anche la bile continuerebbe a fluire nell'intestino fra il tubo e la parete del coledoco, oppure, se lo spazio non lo consentisse, irromperebbe attraverso alla sutura del coledoco, lacerandola; si realizzerebbero così le condizioni di una coledocotomia senza

sutura, collo svantaggio di una rapida ed abbondante innondazione biliare del campo nel quale si è svolta l'operazione. Per fissare il tubo, si restringe dapprima, con alcuni punti di sutura staccati in *catgut*, l'incisione del coledoco, e coll'ultimo si trafigge anche il drenaggio; prima però di annodarlo è consigliabile il togliere il paziente dalla posizione di lordosi lombare, al fine di evitare che il tubo, pur essendo già fissato, abbia a sfuggire dal lume biliare, per lo spostamento in profondità ed in addietro che la faccia inferiore del fegato subisce nel passaggio dell'ammalato dalla posizione operatoria a quella orizzontale normale; è questo un particolare di tecnica che in pratica ha moltissima importanza e che non bisogna quindi trascurare. Fissato il drenaggio, lo si circonda con tamponi, disposti nel modo già descritto (vedi pag. 288), ed eventualmente creando attorno ad essi, per mezzo di suture che interessano l'epiploon, il peritoneo parietale e gli organi vicini, una specie di spazio imbutiforme, isolato dal resto della cavità addominale, lungo l'asse del quale fuoresce il tubo di drenaggio.

Il drenaggio dell'epatico, per quanto riguarda la sua tecnica d'applicazione, non differisce da quello descritto, che per la diversa direzione data al tubo, che invece di essere introdotto nel tratto distale del coledoco, viene diretto verso l'epatico. Questo metodo, se ha il vantaggio di ottenere una derivazione totale della bile all'esterno e di mettere a completo riposo l'epatico ed il coledoco, presenta degli inconvenienti, e cioè quello di sottrarre completamente la bile all'intestino per tutto il tempo in cui rimane applicato il drenaggio, e di favorire l'infezione ascendente del coledoco, non più ostacolata dalla corrente biliare. Per queste ragioni il Körte dà la preferenza al drenaggio del coledoco, il quale, agli effetti della derivazione all'esterno della bile, è più che sufficiente, nel mentre ne permette un parziale deflusso nell'intestino, non appena si stabilisce la pervietà completa del lume del coledoco, e specialmente della papilla, a misura che si attenuano i fatti infiammatorî.

Il Kehr, per ovviare agli inconvenienti di un drenaggio dell'epatico e, nello stesso tempo, per non rinunciare al suo comodo e sicuro accesso durante la cura postoperatoria, per togliere calcoli e praticare lavaggi, ha proposto l'impiego di un tubo a T (T-Rhor) le cui due branche trasversali vengono introdotte rispettivamente nell'epatico e nel coledoco; la branca verticale, lunga circa 50 cm., fuoresce dalla ferita addominale attraverso ad un serrato tamponamento della loggia subepatica, e, per mezzo di un tubo di raccordo, viene messo in comunicazione con una bottiglia sterilizzata, contenente un po' di soluzione fisiologica sterile e chiusa mediante un tampone di ovatta; la fissazione del tubo si eseguisce colla semplice sutura del-

l'incisione del coledoco. Di fronte ai vantaggi ricordati, fra i quali non ultimo è anche quello di restare fisso in posto più facilmente di un Nèlaton comune e di costituire, colla sua branca trasversale, un'armatura di sostegno che impedisce l'inginocchiamento del canale biliare, il tubo a T dimostrò, nella sua applicazione pratica, degli inconvenienti abbastanza notevoli, dovuti cioè alla difficoltà che non di rado s'incontra nella sua introduzione, per la quale è generalmente necessaria un'ampia apertura del coledoco, e più ancora nella sua estrazione, la quale, a sua volta, produce spesso una lacerazione della sutura, lasciando residuare una breccia molto ampia, la quale richiede un lungo periodo di tempo per la sua completa chiusura. Allo scopo di ovviare anche a questi inconvenienti, il Kehr modificò la forma del tubo, proponendone un altro in forma di ⊥ (⊥ - Rhor), nel quale una delle branche trasversali è molto ridotta; la più lunga viene spinta completamente nell'epatico e la più corta diretta verso il coledoco. Più recentemente ancora, negli ultimi anni della sua attività chirurgica, ideò, sempre allo stesso fine, un'altra modificazione, trasformando cioè la branca trasversale del tubo a ⊥ ed a T, in un semicanale, col duplice vantaggio di permettere un più facile ed abbondante deflusso di bile nell'intestino, nonchè la completa e diligente sutura dell'incisione del coledoco, riuscendo assai agevole la sua estrazione, anche attraverso ad una piccola apertura; data però la derivazione incompleta della bile, che con esso si ottiene, e la piccola breccia che residua alla sua asportazione, la quale non permette il sondaggio secondario dei canali biliari, il Kehr ne consiglia l'uso solo nei casi in cui la papilla è sicuramente permeabile, i fatti infiammatorî di poca entità, e quando si ha la certezza di non aver dimenticato dei calcoli.

Quale di tutti i metodi descritti sia da preferirsi, è difficile dire, in quanto tutti hanno dato ottimi risultati. Il drenaggio del coledoco, mediante un Nèlaton comune, almeno da quanto risulta dal giudizio di molti autorevoli chirurghi (Körte, Riedel, Poppert, Lejars, Bryant, Hartmann ecc.) e dalla mia modesta pratica personale, risponde praticamente assai bene allo scopo; l'introduzione è molto facile, l'estrazione agevolissima e la derivazione biliare più che sufficiente. Il drenaggio a T, e specialmente quello modificato ad ⊥ od a semicanale, sono certamente più razionali e, almeno teoricamente, molto più adatti allo scopo, malgrado che in pratica siano di un pò più difficile applicazione. Il voler dare un giudizio assoluto e dettare delle norme fisse riguardo alla loro scelta non mi sembra possibile, tanto più ch'essa è soggetta, in pratica, non solo alle diverse condizioni che offre il campo operativo, ma anche, come avviene pei particolari di tecnica di minore importanza, ad un altro fattore, tutt'altro

che trascurabile, quello cioè affatto individuale della simpatia o della preferenza che ogni chirurgo suole accordare all'uno od all'altro metodo, generalmente frutto dell'abitudine e di particolari vedute ed attitudini.

Come regola generale, quando è possibile, e cioè nei casi nei quali il coledoco e l'epatico sono facilmente accessibili, ritengo sia particolarmente adatto l'uso dei tubi ad ⊥ ed a semicanale del Kehr; nel caso contrario, quando l'apertura praticata nel coledoco a mala pena si scorge sul fondo del campo operativo, l'introduzione di un catetere Nèlaton, nella sua porzione distale, riesce molto più agevole, meno traumatizzante e quindi più raccomandabile.

Qualunque sia il metodo usato, deve sempre essere seguìto da un tamponamento della loggia sottoepatica, le cui dimensioni devono variare da caso a caso, in rapporto all'entità delle alterazioni che si sono trovate, e specialmente ad eventuali accidenti operativi, quali un largo spandimento di materiale settico, emorragie, la recisione di molte aderenze, facilmente sanguinanti ecc. Secondo il Kehr, un tamponamento molto esteso, avrebbe, in ogni caso, il vantaggio di proteggere la cavità addominale da possibili inquinamenti ed in particolar modo di mantenere largamente aperta la ferita addominale, sotto forma di uno spazio imbutiforme, perfettamente circoscritto, in modo da permettere, in secondo tempo, il sondaggio ed il lavaggio del coledoco e dell'epatico; questi interventi secondari il Kehr considerava come un complemento necessario di una coledocotomia, allo scopo di estrarre calcoli eventualmente dimenticati durante l'operazione o provenienti dalle vie intraepatiche, o di sbarazzare i canali biliari dagli ammassi di bile ispessita e di muco, che spesso, nelle forme di angiocolite, ingombrano il loro lume, anche in seguito ad un drenaggio prolungato. Se si considera che la grande maggioranza dei chirurghi, ad eccezione del Kehr, Hofmeister e pochi altri, raramente si sono trovati nella necessità di dover ricorrere alle manovre complementari ricordate, anche nei casi più gravi, con calcoli multipli, e se si pensa invece al pericolo di sventramento legato ad una ferita laparotomica lasciata ampiamente aperta, ed al lungo tempo che occorre per la sua completa cicatrizzazione, si comprende come quasi tutti si trovino generalmente d'accordo nel ridurre a più modeste proporzioni il tamponamento proposto dal Kehr, specialmente quando i fatti infiammatorî non sono molto gravi ed i calcoli contenuti nel coledoco, unici od in numero esiguo. Solo nei casi gravi, con calcoli multipli e fatti molto accentuati di angiocolite, od in quelli nei quali si sono verificati gli incidenti operativi ricordati, e più ancora quando l'operatore, per una ragione qualsiasi, è stato obbligato ad interrompere l'operazione prima di aver potuto estrarre

tutti i calcoli avvertiti, un esteso tamponamento, il quale possa permettere di praticare le manovre alla quale ho accennato, può trovare la sua indicazione (1).

Un metodo poco conosciuto e che finora non ha avuto molti seguaci, è il *drenaggio coledoco-duodenale,* proposto dall'Hofmeister. Dopo essersi assicurato della pervietà della papilla e dopo averla eventualmente dilatata per mezzo di comuni dilatatori uretrali, l'operatore introduce attraverso all'incisione del coledoco due tubi di drenaggio, uno diretto nell'epatico e l'altro nel duodeno, in modo che abbia ad oltrepassare di circa 3-4 cm. l'orificio papillare. L'incisione del coledoco viene accuratamente suturata nel tratto esistente fra i due tubi ed i fili di sutura, in refe od in seta, lasciati lunghi in modo da farli uscire all'esterno attraverso la ferita laparotomica; l'operazione viene ultimata coll'applicazione di una saccoccia alla Mikulicz nella regione subepatica; fili e tubi di drenaggio vengono tolti in 14ª-15ª giornata.

I vantaggi di questo metodo sarebbero, secondo l'Hofmeister, molteplici: il tubo di drenaggio funziona da dilatatore a permanenza dell'ultima porzione del coledoco e della papilla, ciò che è specialmente utile e vantaggioso nei casi di stenosi di origine cicatriziale o di compressione determinata dal pancreas in preda ad un processo infiammatorio cronico; oltre a ciò, il tubo, funzionando a guisa di una enterostomia preventiva, costituirebbe come una valvola di scarico dell'intestino nel caso di un'eventuale paresi o di un ileo paralitico postoperatorio, ed una comoda via per poter fare arrivare, direttamente nel lume intestinale, i medicamenti, le sostanze alimentari, nonchè la bile raccolta dall'epatico. Con questo mezzo si raggiungerebbe il duplice scopo di lasciare lo stomaco a completo riposo, di evitare i fenomeni di intolleranza gastrica, che spesso si manifestano nei primi giorni dopo l'operazione, e di introdurre nell'intestino la quantità di bile necessaria alle sue normali funzioni.

Il metodo è abbastanza ingegnoso, ma altrettanto complicato e tutt'altro che scevro da inconvenienti. Attraverso al drenaggio introdotto nel duodeno, si verifica un esito continuo di contenuto intestinale, che se è possibile contenere col chiudere l'estremità esterna del tubo mediante una pinza a pressione, non è altrettanto facile evitare che esso abbia a rifluire lungo lo spazio compreso fra il tubo stesso e la parete del coledoco; in questo caso, l'infezione delle vie biliari, che il drenaggio dovrebbe combattere, e l'eventuale inquinamento del campo nel quale si è svolta l'operazione od anche

(1) Anche il Kehr, malgrado le sue vivaci polemiche in difesa del suo metodo, negli ultimi anni mostrava una certa tendenza ad uniformarsi a questi criteri.

della cavità addominale, per il facile rilasciarsi della sutura, ne sono la diretta conseguenza. Basta la possibilità di un simile incidente per rendere il metodo assai poco raccomandabile, o per lo meno indicato in casi assolutamente eccezionali; il Kehr, ad esempio, semplificandone l'esecuzione coll'impiego di un unico tubo ad ⊥, la cui branca lunga veniva diretta nel duodeno, se ne è servito in alcuni rari casi di stenosi dell'ultimo tratto del coledoco, determinata da una pancreatite cronica, ed eccezionalmente, a titolo di esperimento, nella coledocotomia transduodenale; nel primo caso, allo scopo di ottenere una dilatazione del dotto, e nell'altro, per mantenere beante, durante il processo di cicatrizzazione, la duodenostomia. Gli esiti, almeno riguardo alla coledocotomia transduodenale, non furono tali da incoraggiarlo a continuare nel suo impiego.

Nelle stenosi dell'ultimo tratto del coledoco e della papilla, specialmente se determinata da una pancreatite cronica, lo Czerny e l'Hofmeister eseguirono, sia la dilatazione forzata transduodenale, che la dilatazione progressiva coi comuni béniqués; i risultati ottenuti non furono molto brillanti, tantochè, sia l'uno che l'altro metodo, sono rimasti poco noti e furono quasi completamente abbandonati.

La questione del *trattamento della cistifellea* nel corso di una coledocotomia, è soggetta, nelle sue linee generali, alle stesse discussioni che riguardano la scelta dell'ectomia o della colecistostomia nella litiasi colecistica, colla differenza però, che generalmente nella calcolosi del coledoco essa viene molto semplificata, nei riguardi della sua soluzione, dallo stato di profonda alterazione della vescichetta, piccola, atrofica, e raggrinzata nell'80 % circa dei casi, per cui il problema della sua asportazione o della sua conservazione, si riduce a considerare la sola gravità dell'operazione. Così, nei casi in cui le condizioni dell'ammalato e del campo operativo lo permettono, è sempre consigliabile asportarla, in quanto, malgrado sia atrofizzata e senza calcoli, può ancora nascondere nello spessore delle sue pareti, ed allo stato di latenza, dei germi della suppurazione, che possono ancora essere causa di recidive infiammatorie; quando invece si richiede un'operazione rapida e poco traumatizzante, il meglio che si può fare è di lasciarla, tanto più, che per le sue aderenze alla fossetta cistica, la sua dissezione può presentare qualche difficoltà.

Ben diversa si presenta la questione nel caso di cistifellee così poco alterate da poter ancora assolvere al loro compito funzionale e da potersi prestare ad una cistostomia o ad una anastomosi col canale gastrointestinale. La cistifellea, sostengono alcuni autori (Mayo, Robson, Richardson, Bryant, Mac Laren, Delagénière, ecc.), anche volendo prescindere dal suo valore funzionale, costituisce, specialmente

nei casi di angiocolite diffusa, un ottimo mezzo per stabilire un drenaggio accessorio a quello delle vie biliari profonde, col vantaggio, non trascurabile, di aumentarne le vie di scarico, di poter effettuare il drenaggio della bile anche dopo che è stato tolto quello immesso nel coledoco o nell'epatico, e di favorire, colla sua parziale derivazione all'esterno, la cicatrizzazione della breccia residuata nel coledoco. Ora, tutte queste ragioni non credo siano sufficienti a controbilanciare, e tanto meno a superare, gli inconvenienti di una stomia: i vantaggi di un doppio drenaggio mi sembrano più ipotetici che reali; se il tubo è ben applicato nel coledoco e specialmente nell'epatico, la via di scarico creata dalla stomia diventa inutile, in quanto è destinata a non funzionare od in misura minima; d'altra parte, una volta tolto il drenaggio dal coledoco, se non esistono ostacoli a valle, la breccia che residua si chiude facilmente e, se la pervietà del lume biliare non si è ristabilita, funziona da drenaggio come una stomia. La conservazione della cistifellea deve essere invece presa in maggior considerazione, per ragioni assai più forti e reali, e cioè in quanto costituisce un buon filo conduttore per la ricerca del coledoco nel caso si rendesse necessario un secondo intervento, e un facile mezzo di derivazione della bile nell'eventualità di stenosi secondarie del coledoco, sia d'origine infiammatoria, che neoplastica. È indiscutibile che le possibilità ricordate sono in pratica tutt'altro che eccezionali; il persistere di una fistola biliare, una recidiva calcolosa od infiammatoria, una stenosi cicatriziale, esito di processi ulcerativi del coledoco, l'inflessione a gomito del canale biliare, determinata da aderenze, le periangiocoliti fibrose extraepatiche e le coledociti croniche sclerose obliteranti, figurano, purtroppo, fra gli esiti postumi del trattamento chirurgico della calcolosi delle vie biliari principali, i quali spesso richiedono un secondo intervento.

Per tutte queste ragioni, praticamente non trascurabili, ritengo, che nei casi rari nei quali la vescichetta è ben conservata, debba essere risparmiata e trattata colla stomia; quando esiste una simile condizione, anche le aderenze nella regione subepatica sono scarse ed il coledoco facilmente identificabile, senza bisogno di dover procedere alla sua ricerca sulla guida della cistifellea e del cistico dissecati. Generale si può dire l'accordo fra i chirurghi nel ritenere indicata la sua conservazione, quando colla litiasi coesiste una pancreatite cronica; malgrado le pancreatiti di origine biliare quasi sempre si risolvano, o per lo meno si arrestino nella loro evoluzione, in seguito al drenaggio dell'epatico (Kehr, Körte, Dejardins), pure la cistifellea rappresenta in questi casi un organo che realmente può meglio garantire l'avvenire dell'ammalato; il conservarla costituisce una buona misura di prudenza.

Una questione di tecnica, di un certo interesse pratico e che si riallaccia a quella che ho trattato, è se nel corso di una coledocotomia sia più conveniente cominciare l'operazione coll'asportare la vescichetta o coll'incidere il coledoco. La scelta del metodo deve dipendere dal reperto operativo e sopratutto essere soggetta ad un diligente esame preventivo delle vie biliari e del pancreas, che illumini il chirurgo sull'opportunità o meno di conservare la cistifellea; se l'ectomia è indicata e possibile, il metodo praticamente più raccomandabile è di cominciare l'operazione col dissecare la cistifellea ed il cistico, il che costituisce, come ho più volte ripetuto, il sistema più sicuro per raggiungere il coledoco. Lo stesso procedimento si deve usare quando esistono molte aderenze che nascondono il coledoco, rendendone pericolosa e molto incerta l'aggressione diretta.

***

La formazione di anastomosi fra le vie biliari ed il canale gastro-intestinale, rappresenta, nel trattamento della litiasi profonda, un intervento assolutamente di eccezione, applicabile solo nei casi nei quali non riesce possibile restituire la pervietà del coledoco colla coledocotomia. Questa indicazione, netta e precisa, ormai consacrata da una lunga esperienza e sulla quale si accordano quasi tutti i chirurghi, venne discussa dal Bardeleben e più recentemente dal Sasse, i quali proposero di sostituire la *colecisto-entereoanastomosi* o la *coledoco-duodenostomia* latero-laterale, in tutti quei casi nei quali la coledocotomia può presentare qualche difficoltà e più specialmente alla coledocotomia retro-e transduodenale. La proposta non è stata accettata perchè poco pratica ed irrazionale dal punto di vista terapeutico. Innanzitutto, per creare un'anastomosi bilio-intestinale, occorrono delle speciali condizioni che nella litiasi delle vie biliari profonde si riscontrano molto raramente, e cioè la pervietà del dotto cistico, una cistifellea voluminosa, poco alterata e facilmente mobilizzabile, per una colecisto-gastrostomia od una colecisto-enteroanastomosi, ed un coledoco od un epatico facilmente accessibili, molto dilatati ed a pareti resistenti, per una coledoco- od epatico-duodenostomia. Riguardo poi all'esecuzione, una anastomosi biliare, anche se eseguita in condizioni favorevoli, non costituisce una operazione molto più rapida e più facile di una coledocotomia, specialmente se si tratta di anastomizzare il coledoco o l'epatico col duodeno.

Accanto a queste obbiezioni d'indole tecnica, altre ve ne sono, e di più gravi, che contrastano in modo decisivo tutti i vantaggi che Bardeleben e Sasse vorrebbero far riconoscere alle anastomosi. Colla

derivazione intestinale della bile per mezzo della coledoco-duodenostomia latero-laterale, sostiene il Sasse, il ristagno biliare viene definitivamente soppresso, i calcoli eventualmente rimasti dimenticati nell'epatico o provenienti dalle vie intraepatiche possono sempre trovare una facile via di eliminazione attraverso alla bocca anastomotica, l'intestino non viene privato della bile necessaria alle sue funzioni, si evitano le ulcerazioni da decubito, che il tubo di drenaggio può produrre nella mucosa del coledoco, e la guarigione si ottiene molto rapidamente e senza il pericolo di fistole. Ora, quasi tutti i vantaggi ricordati dal Sasse si ottengono, ed in modo più sicuro, anche colla coledocotomia, colla differenza però, che con questa operazione si evita il grave inconveniente dell'anastomosi biliare, quello cioè di lasciare in posto il calcolo e di escludere dalla circolazione tutto il tratto retroduodenale e retropancreatico del coledoco, il quale viene ad essere trasformato, a monte del calcolo occludente, in un fondo cieco nel quale ristagna la bile e si accumulano i prodotti dell'essudazione infiammatoria, ed esposto, a valle dell'ostacolo, ad una facile infezione ascendente dal duodeno. La conseguenza è facile ad immaginare, e cioè la persistenza di un focolaio d'infezione, molto pericoloso per la ghiandola pancreatica e causa possibile di una recidiva dei disturbi (accessi febbrili, crisi dolorose ecc.) per cui l'ammalato ha ricorso all'opera del chirurgo.

È noto come uno degli appunti più gravi che viene fatto all'anastomosi biliare, il quale contrasta collo scopo essenziale di un intervento operativo per calcolosi, sia quello di creare una facile o per lo meno possibile via di infezione ascendente delle vie biliari, inconveniente il quale non può essere che in parte evitato eseguendo l'anastomosi col duodeno o meglio colla *pars pilorica* dello stomaco. Il solo reale vantaggio dell'anastomosi bilio-intestinale si ridurebbe quindi a quello di permettere una guarigione postoperatoria più rapida e senza la formazione di fistole biliari, per quanto si debba, a questo riguardo, prendere in considerazione la possibilità di un accidente assai più grave, e cioè che la sutura dell'anastomosi abbia a rilasciarsi, come è occorso al Sasse in due casi sopra dieci operati di coledoco-duodenostomia; invece di una fistola biliare semplice, si forma allora una fistola bilio-intestinale, di guarigione assai meno facile, senza contare i pericoli di una possibile infezione della cavità peritoneale. Per tutte queste ragioni, che la pratica ha dimostrato inconfutabili, le anastomosi biliari, qualunque sia il metodo operativo col quale si eseguiscono, devono essere applicate nei casi affatto eccezionali, nei quali esiste la impossibilità tecnica di agire direttamente sul coledoco per asportarne il calcolo ostruente; nelle complicazioni della litiasi possono invece rappresentare l'operazione

di scelta od addirittura di necessità, come nella pancreatite cronica, nelle occlusioni cicatriziali, nel carcinoma delle vie biliari e della testa del pancreas.

L'epato-colangiostomia, *l'epato-colangio-gastrostomia* o *duodeno-stomia*, la *colangio-cisto-gastrostomia* o la *colangio-cisto-enteroanastomosi*, nonchè le *resezioni* e le *plastiche del coledoco e dell'epatico*, come operazioni primitive, non hanno alcuna indicazione; soltanto nelle complicazioni di natura infiammatoria (stenosi cicatriziali, coledociti croniche sclerose obliteranti) o neoplastica, od in seguito a vaste lacerazioni delle vie biliari (vedi pag. 321), verificatesi durante l'operazione, possono trovare la loro applicazione; trattandosi però di interventi assai poco praticati e gravati da una forte percentuale di insuccessi, non credo si possa per ora dare un giudizio sicuro sul loro valore e tanto meno precisarne le rispettive indicazioni ed i metodi di scelta.

***

Il trattamento operativo della calcolosi dell'epatico, nelle sue linee generali, non differisce di molto da quello descritto per il coledoco; l'*epaticotrisia* attraverso alle pareti integre del canale ed il massaggio intra-addominale, al fine di sospingerne i calcoli nel duodeno o nella cistifellea, sono metodi pericolosi, di esito molto incerto, per cui vennero abbandonati, allo stesso modo che lo furono per la calcolosi del coledoco.

Quando esistono dei calcoli nell'epatico, esso è generalmente molto dilatato, in quanto quasi sempre coesiste una occlusione calcolosa di alto grado del coledoco, che data da molto tempo; la dilatazione, oltre al permettere la facile esplorazione strumentale od anche digitale del dotto, favorisce la mobilità dei calcoli in esso contenuti, per cui la loro estrazione, nella grande maggioranza dei casi, riesce facilmente colla coledocotomia, sia per mezzo di pinze o di *curettes*, sia facendoli scivolare in basso, con caute manovre digitali, fino a livello dell'incisione del coledoco.

Se il calcolo è saldamente incuneato od ha sede molto in alto, in una delle branche di biforcazione, in modo da non poter essere mobilizzato, nè raggiunto ed afferrato coi mezzi ricordati, non rimane altro che aggredirlo direttamente incidendo la parete dell'epatico.

L'*epaticotomia*, eseguita per la prima volta dal Kocher (1889), è una operazione poco praticata, in quanto raramente se ne presenta l'occasione; nella letteratura esistono scarsissime osservazioni (Langenbuch, Körte, Czerny, Robson, Elliot, Cabot, Tuffier, Maiocchi ecc.), malgrado, dal punto di vista anatomico, dato che il coledoco, nel 75%

circa dei casi inizia dietro il margine superiore del duodeno, talvolta anche a due centimetri all'interno (Vedi pag. 326), molte delle coledocotomie eseguite nella così detta porzione sopraduodenale, possano essere considerate come delle epaticomie; come ho già detto però, in chirurgia è prevalso l'uso di ammettere sempre una porzione sopraduodenale del coledoco e di considerare quindi come *epaticotomia* l'apertura di quel breve tratto di canale biliare, immediatamente vicino all'ilo del fegato.

Il Kehr distingue una *epaticotomia esterna,* colla quale si apre il lume del canale dall'esterno all'interno ed una *epaticotomia interna* o *cistico-epaticotomia* la quale consiste nel sezionare lo sperone che risulta dalla confluenza, spesso ad angolo molto acuto, dell'epatico col cistico, dopo avere aperto quest'ultimo per tutta la sua lunghezza (Delagénière). Quest'ultimo metodo sarebbe particolarmente indicato, secondo il Kehr, quando l'epatico, per l'esistenza di aderenze, è difficilmente identificabile, e nei casi di decorso parallelo del cistico; la cistico-epaticotomia riesce allora molto bene sulla guida di uno specillo o di una sonda foggiata ad uncino (*angelsonde*), introdotta nel coledoco attraverso al cistico, naturalmente quando è pervio e discretamente dilatato, ed attirato in direzione dell'ilo del fegato, in modo da uncinare lo sperone dell'epatico.

Eseguita l'incisione ed estratto il calcolo, l'operazione viene ultimata come in una coledocotomia e cioè, o colla sutura, o col drenaggio diretto dell'epatico, oppure con un semplice zaffamento della loggia sottoepatica. Il Kehr, in alcuni casi, eseguì l'epaticorafia associandola al drenaggio a T, introdotto attraverso una incisione sopraduodenale del coledoco; Cabot ultimò l'operazione col drenaggio diretto dell'epatico, associato alla colecistostomia; il Maiocchi, più recentemente, si limitò al drenaggio sottoepatico, combinato colla colecistostomia. Riguardo alla scelta del metodo valgono le stesse considerazioni relative alla coledocotomia con sutura o seguita dal drenaggio; come regola generale, quando è possibile, il trattamento più indicato è quello di drenare direttamente l'epatico attraverso all'apertura in esso praticata, spingendo eventualmente il tubo in una delle branche di biforcazione, qualora il tronco comune fosse troppo corto per contenerlo. Quando, come può facilmente accadere, l'introduzione e specialmente la fissazione del tubo incontrano molte difficoltà, bisogna scegliere fra l'*epaticorafia*, associata al drenaggio attraverso ad una incisione sopraduodenale del coledoco, che generalmente ha preceduto l'epaticotomia, ed il semplice drenaggio sottoepatico; la sola epaticorafia, senza drenaggio, è assolutamente condannabile, più ancora della coledocotomia con sutura, in quanto, allorchè esistono calcoli incuneati nell'epatico, l'infezione delle vie

biliari, e specialmente di quelle intraepatiche, è quasi sempre grave e tale da richiedere il loro drenaggio prolungato.

Dati gli intimi rapporti che l'epatico contrae colla vena porta, situata immediatamente dietro ed all'interno, e colla branca destra dell'arteria epatica e colla cistica, le quali spesso l'incrociano in avanti, (Rio Branco, Descomps, Kehr), l'incisione della sua parete deve essere praticata con molta prudenza, sempre mantenendosi sulla guida del calcolo, afferrato fra l'indice ed il pollice e cercando di portare il canale in un piano più superficiale.

L'*epaticostomia*, la quale consiste nel fissare alla parete addominale i margini di una apertura dell'epatico, come la coledocostomia, costituisce un intervento eccezionale, senza precise indicazioni, solo possibile quando il dotto è molto dilatato, o addirittura trasformato in una sacca voluminosa, contenente calcoli o bile commista a pus; spesso venne praticata per errore (Thornton, Roger, Nicolaysen) in quanto l'epatico, enormemente disteso, venne scambiato per la cistifellea. L'epaticostomia venne pure eseguita per via transepatica; il Robson, in una donna con sintomi di ostruzione biliare, trovò una sacca cistica nel fegato, dovuta ad una dilatazione enorme dell'epatico, che incise attraverso al tessuto epatico, dando esito a tre grossi calcoli ed a notevole quantità di bile stagnante. Il Chapmann, in un caso analogo, estrasse 127 calcoli, facendo precedere l'epatostomia all'apertura della sacca cistica. Ho voluto ricordare anche queste operazioni, così dette d'occasione, in quanto, in casi come quelli ricordati, possono essere praticate con buon esito, almeno da quanto risulta dalle osservazioni finora pubblicate.

5. - Trattamento e decorso postoperativo.

Il trattamento di un operato di calcolosi biliare richiede molta cura, poichè costituisce uno dei principali coefficienti del buon esito immediato e definitivo dell'operazione; alcune volte è più difficile dell'operazione stessa, per cui è bene venga possibilmente curato dallo stesso operatore. Nei casi più semplici, differisce di poco, nelle sue linee generali, da quello che si usa praticare in un ammalato che ha subito una laparotomia: dieta assoluta, fino alla completa cessazione del vomito dovuto alla narcosi, ipodermoclisi, iniezioni eccitanti d'olio canforato, caffeina, stricnina, secondo lo stato di schock o di debolezza dell'ammalato, costituiscono le cure immediate. Dopo 12-20 ore dall'operazione, è bene collocare l'ammalato in posizione semiseduta, o per lo meno inclinata, allo scopo

di alleggerire il diaframma e di favorirne le escursioni respiratorie; vengono così facilitate le funzioni cardiache e l'aerazione polmonare, uno dei più importanti coefficienti della profilassi delle complicazioni polmonari postoperatorie.

Il polso e la temperatura, e specialmente i loro rapporti, vanno sorvegliati e studiati con molta diligenza, in quanto generalmente sono l'indice più sicuro delle condizioni dell'operato; siccome un intervento sulle vie biliari si svolge quasi sempre in un campo settico, una reazione termica, oscillante fra un minimo di 37°,2 ed un massimo di 38° — 38°,5 nelle ore pomeridiane, è abbastanza frequente nei primi due o tre giorni. Il polso, subito dopo l'operazione, specialmente se è stata molto lunga e laboriosa, e negli individui molto adiposi o giunti al tavolo di operazione in gravi condizioni di esaurimento, può essere molto frequente, fino ad arrivare a 150' — 160' e mantenersi tale anche per 24-48 h, senza essere per questo l'indice di una complicazione grave.

Nei primi giorni, l'ipodermoclisi, i clisteri ripetuti di soluzione fisiologica o la protoclisi alla Murphy, oltre che per la loro azione tonica e disintossicante, servono molto bene per combattere la sete intensa, che spesso accusano gli ammalati operati di colecistostomia o di coledocotomia con drenaggio, per la perdita di liquido che subiscono coll'eliminazione di notevoli quantità di bile, spesso superiore a 800-1000 cm.^{3} nelle 24 ore.

Di grande importanza è il trattamento *dello stomaco* e *dell'intestino*, nel senso di mantenerne o ripristinarne al più presto possibile la peristalsi. Non appena insorge il vomito ripetuto, con senso di oppressione all'epigastrio, deve essere praticata la lavatura gastrica, la quale può essere indicata anche da un polso piccolo, frequente e da un senso di angoscia e di inquietudine, che accusa l'ammalato, anche senza che sia comparso il vomito; in questi casi generalmente si ritirano colla sonda gastrica notevoli quantità di liquido di odore acre, commisto a bile ed a mucosità abbondanti, con grande sollievo del paziente.

Per ripristinare le funzioni intestinali, servono molto bene i clisteri ripetuti di soluzione fisiologica, applicati 24 ore dopo l'operazione od anche prima, e gli enteroclismi oleosi, saponosi o di infuso di camomilla, a bassa pressione, a cominciare dal terzo giorno; il purgante non deve venir somministrato prima che siano trascorsi 7 od 8 giorni, od anche più tardi, quando durante l'operazione si sono prodotte lesioni dell'intestino o spandimenti settici gravi nel campo operativo.

L'applicazione di una sonda rettale a permanenza è particolarmente indicata quando esiste meteorismo; nei casi gravi di paralisi

intestinale, ribelle a tutti gli altri mezzi, l'enterostomia deve essere praticata senza indugi, come ultima risorsa, non di rado coronata dal successo.

Il *regime dietetico* deve essere prescritto con particolare cura; trascorse le 24 ore di completa astensione, possono venire somministrate piccole dosi di the o caffè, acqua alcalina ed eventualmente qualche cucchiaio di brodo. A partire dal terzo fino al 7° giorno, è bene mantenere una dieta lattea e di brodo di carne; soltanto in seguito all'evacuazione ottenuta col purgante, si può somministrare un po' di carne, minestrine, gelatina e qualche tuorlo d'uovo: la dieta ordinaria non deve essere iniziata prima del 15° giorno.

Negli ammalati operati di cistostomia, di coledocotomia con drenaggio e di anastomosi biliare, è bene prolungare la dieta liquida fino al 10°-12° giorno, ed essere molto più prudenti nella somministrazione di cibi solidi, prendendo in particolare considerazione, nella loro scelta, la quantità di bile che l'ammalato elimina all'esterno; quando essa si mantiene elevata, si debbono proscrivere le sostanze ricche di grassi e concedere soltanto, e con parsimonia, una dieta ricca di albuminoidi e di idrati di carbonio. Come regola generale, in seguito alla coledocotomia con drenaggio od alla cistostomia, la dieta ordinaria non deve essere concessa che dopo 30-40 giorni dall'operazione; la cosa non è difficile, in quanto gli ammalati portatori di fistole biliari esterne, soffrono spesso di inappetenza, la quale è tanto più accentuata quanto maggiore è la quantità di bile che viene sottratta all'intestino.

La somministrazione di urotropina, a partire dal 2° giorno, nella dose di gr. 1 a 1.50 pro die, è molto raccomandata come ottimo disinfettante delle vie biliari (Chauffard).

La morfina e gli oppiacei in genere, devono essere impiegati soltanto quando l'ammalato accusa sofferenze molto gravi, ciò che raramente si verifica; i clisteri di cloralio sono in questi casi preferibili, in quanto non compromettono, come gli oppiacei, la peristalsi intestinale.

Questo per quanto riguarda la cura generale; riguardo al **trattamento locale**, esso varia in rapporto al tipo di operazione che è stato eseguito.

Nella cistostomia generalmente è abbastanza semplice; il tubo che fuoresce dalla cistifellea, viene ben fissato alla fasciatura ed introdotto in una bottiglia sterilizzata, ermeticamente chiusa con un tappo di ovatta e contenente sul fondo un po' di soluzione fisiologica sterile, nella quale pesca il tubo. La cute, intorno alla ferita, deve essere spalmata con vaselina o pomata all'ossido di zinco sterilizzata, allo scopo di proteggerla dall'azione irritante della bile, che

spezzo inzuppa la medicazione. Dopo 12-14 giorni, in media, si toglie il drenaggio, quindi si eseguiscono giornalmente dei lavaggi della cavità cistica con soluzione fisiologica calda e sterile fino a chiusura completa della fistola, che generalmente si ottiene dopo quattro o cinque settimane. Non sempre però la guarigione definitiva è così rapida; vi sono dei casi, un tempo abbastanza frequenti, nei quali residuano dei tragitti fistolosi interminabili, i quali, in rapporto ai caratteri della loro secrezione, si sogliono distinguere in *fistole mucose*, *muco-purulente* e *biliari*.

Le *fistole mucose* e *muco-purulente*, possono essere dovute al processo infiammatorio cronico, che continua nella sua evoluzione nelle pareti della cistifellea, oppure ad una estroflessione della mucosa, dovuta a sua volta ad un errore di tecnica nella fissazione della cistifellea alle pareti, oppure ad una suppurazione intervenuta nel campo della ferita.

Più frequentemente riconoscono una causa ben più grave e cioè una occlusione del dotto cistico determinata da un calcolo rimasto incuneato nel suo lume, od una stenosi cicatriziale preesistente all'atto operativo, che si è andata ordendo in seguito, come esito di un processo ulcerativo; assai più raramente può essere determinata da una inflessione del cistico, prodotta da aderenze o dalla compressione esercitata da un tumore o da una linfoghiandola tumefatta (linfoghiandola del cistico).

Il loro trattamento non è sempre molto facile e varia a seconda delle circostanze. Allorchè la secrezione è molto scarsa e non dà luogo a speciali disturbi, si può attenderne la chiusura spontanea, la quale può verificarsi anche dopo 8-10 mesi dall'operazione; qualche volta l'escissione della mucosa estroflessa e la successiva cauterizzazione dell'orificio fistoloso, può dare dei risultati definitivi, anche immediati.

Se la secrezione è molto abbondante, mucopurulenta, e si ha per questo ragione di sospettare una occlusione del cistico, la linea di condotta da seguire è ben diversa e spesso irta di difficoltà non indifferenti. Il Kehr consigliava di praticare, in primo tempo ed a scopo diagnostico, un sondaggio esploratore del cistico attraverso alla fistola, per accertare l'esistenza e la natura dell'ostacolo; se si tratta di un calcolo, si può tentarne l'estrazione attraverso la cistifellea, previa dilatazione del tragitto fistoloso, mediante un piccolo bastoncino di laminaria lasciato in posto per 24 h. Il metodo, nella pratica, è molto spesso destinato a fallire fin dal momento in cui si incomincia il cateterismo, i cui esiti sono spesso negativi od almeno molto dubbi, in quanto assai difficilmente si riesce a percorrere il cistico colla sonda; in secondo luogo, anche colla diagnosi

sicura, l'estrazione di un calcolo incuneato nel cistico, riesce tutt'altro che facile: ricordo soltanto, a titolo di curiosità, che alcuni chirurghi proposero di iniettare nella cavità della cistifellea e nel cistico dell'olio d'oliva o della trementina, allo scopo di determinare la dissoluzione parziale del calcolo e quindi il suo disincuneamento spontaneo. Per queste ragioni non credo convenga insistere troppo in questo tentativo, e decidersi piuttosto per una chiusura della fistola, o per una colecistectomia. La chiusura della fistola è una operazione generalmente facile, affatto pericolosa e che può essere eseguita coll'anestesia locale; non è però scevra da inconvenienti, in quanto la cistifellea, chiusa ed affondata, può trasformarsi, per accumulo di secreto mucoso nella sua cavità, in un idrope, oppure, ciò che è peggio, in un empiema, quando il processo infiammatorio non si è spento ed invece di una semplice secrezione si verifica una essudazione. Tali eventualità non sono molto frequenti, ma possibili; più spesso però la cistifellea si sclerotizza, si raggrinza e si oblitera, per cui, data la sua semplicità, credo sia un procedimento da seguire, specialmente quando si hanno dei dati sufficienti per ritenere l'occlusione del cistico determinata da una stenosi cicatriziale. L'asportazione della cistifellea e del cistico sarebbe in questi casi, e senza alcun dubbio, il procedimento più razionale e radicale, e dovrebbe anche essere il metodo di elezione, se l'ectomia secondaria non costituisse spesso una operazione difficile, per le aderenze che si sono formate in seguito alla stomia; per questa ragione ritengo debba essere eseguita soltanto quando siano stati esperiti, senza successo, tutti gli altri tentativi, e nei casi in cui la cistifellea è sede di processi infiammatorî i quali non mostrano tendenza alcuna a migliorare, con grave danno e pericolo per l'ammalato.

Le fistole biliari costituiscono un esito ancora più grave, sia riguardo al loro trattamento, che al danno che arrecano all'economia generale dell'organismo, in quanto spesso sottraggono, per un lungo periodo di tempo, notevoli quantità di bile all'intestino. Le cause sono molteplici e cioè riferibili, sia ad un ostacolo che si oppone al deflusso biliare nelle vie principali (calcoli, stenosi cicatriziali, neoplasie, pancreatite cronica, inflessione da stiramento), sia a processi infiammatorî ancora in atto nella cistifellea, od anche al costituirsi di un canale cutaneo-mucoso, che non può cicatrizzarsi, dovuto ad un ectropion della mucosa cistica.

Il trattamento vària in rapporto alle condizioni ricordate e deve basarsi su di una esatta diagnosi causale, diagnosi generalmente molto difficile, malgrado tutti gli espedienti escogitati per facilitarla. Per quanto riguarda le fistole prodotte da un ectropion della mucosa o dallo stato d'infiammazione della parete della cistifellea, la cura

non differisce da quella ricordata per le fistole mucose: l'escisione della mucosa prolassata, la termocauterizzazione, la sterilizzazione della cavità cistica con lavaggi antisettici ripetuti, la sutura della fistola e l'ectomia, devono essere applicate caso per caso e secondo norme di opportunità, che non è possibile fissare. In questi casi la diagnosi di causa si basa sulla scarsità della secrezione biliare attraverso alla fistola ed alla sua intermittenza, mentre la maggior parte della bile passa nell'intestino; perciò, prima di decidersi per un intervento radicale come l'ectomia, si può attendere lungo tempo, senza compromettere lo stato di salute dell'ammalato, tanto più che non raramente la chiusura spontanea della fistola può verificarsi definitivamente, anche dopo un anno e più dall'operazione.

Ben più difficile riesce il trattamento della fistola dovuta ad una occlusione delle vie biliari principali, in quanto dipende dalla natura dell'ostacolo, tutt'altro che facile a diagnosticarsi. Il Kehr, a questo scopo, ha proposto un procedimento abbastanza geniale (*Stöpselexperiment*), dal quale riferisce di aver ottenuto degli ottimi successi curativi e diagnostici. Dopo aver praticata la dilatazione del tragitto fistoloso per mezzo di un piccolo cono di laminaria lasciato in posto per circa 24 ore, lo si ottura ermeticamente per mezzo di un cuneo di legno sterilizzato e circondato da ovatta, e fissato solidamente alla parete addominale per mezzo di un cerotto o mediante una medicazione di ovatta imbevuta con collodio; si pratica all'ammalato una iniezione di morfina e lo si tiene a letto in assoluto riposo. Se il coledoco è ostruito da un tampone di muco o da masse di pigmenti biliari addensati, da un coagulo di sangue o da un calcolo mobile, oppure se la sua occlusione è determinata da un inginocchiamento prodotto dallo stiramento di aderenze o dalla cistifellea fissata alla parete addominale, la pressione della bile, che si accumula a monte dell'ostacolo, può rimuoverlo restituendo temporaneamente od anche definitivamente la pervietà alle vie biliari; se si tratta invece di un ostacolo inamovibile (calcolo incuneato, pancreatite cronica, stenosi cicatriziale o neoplastica) l'aumento della pressione biliare o determina l'espulsione del cono di legno, oppure, se questo non cede, provoca dolori violenti, febbre con brividi, comparsa dell'ittero, od accentuazione di quello già esistente; in conclusione, una vera e propria colica epatica, dolorosissima. Come ho detto, questo esperimento può da solo ottenere la disostruzione completa delle vie biliari e quindi la rapida chiusura della fistola; ciò avviene però raramente, in quanto per togliere l'ostacolo occorrono quasi sempre degli interventi diretti. Se si ha ragione di sospettare che si tratti di una inflessione del coledoco, determinata da uno stiramento esercitato dalla cistifellea, coartata e fissata alla parete,

la si libera, se ne chiude l'apertura, la si affonda, o meglio, se le condizioni locali e generali dell'ammalato lo permettono, si procede all'ectomia; lo stesso dicasi delle eventuali aderenze, le quali vanno liberate con una seconda laparotomia. Nei casi di ostruzioni permanenti, non vi è altra risorsa che la loro aggressione diretta; l'operazione, in questi casi, è molto indaginosa e va eseguita colla massima prudenza, in quanto è appunto in questi interventi secondari che si sono verificati gli incidenti più gravi della chirurgia biliare (lesione della vena porta e dell'arteria epatica, vaste lacerazioni dei dotti biliari).

Il trattamento postoperatorio di una coledocotomia con drenaggio del coledoco o dell'epatico, è molto più complesso e spesso assai delicato. Nei primi giorni dopo l'operazione la quantità di bile che defluisce dal drenaggio è generalmente abbondante e può variare fra i 250 e 800-1000 cm.^{3} nelle 24 h.; dapprima è di color verde oscuro, densa, contenente in sospensione fiocchi di muco o di pus e grumi pigmentarî, che lentamente depositano sul fondo della bottiglia; in seguito, a poco a poco, si fa più fluida, trasparente, di colore giallo bruno; raramente viene eliminato attraverso al tubo qualche piccolo calcolo. Nel drenaggio totale dell'epatico, le feci rimangono completamente decolorate per tutto il tempo in cui il tubo rimane in posto; quando invece è stato applicato il tubo a T od a ⊥, e meglio ancora se è stato drenato il coledoco, si hanno delle alternative di colorazione, più o meno intensa, e di decolorazione, dovute al passaggio intermittente di una certa quantita di bile nell'intestino, passaggio che si può facilitare chiudendo temporaneamente, per qualche ora al giorno, l'estremità esterna della branca verticale del tubo a T o del tubo diritto, introdotto nel coledoco. Lo stato generale dell'ammalato si riprende poco a poco, l'ittero, quando esiste, comincia ad attenuarsi al 4°-5° giorno e la sua scomparsa completa non si verifica mai prima che siano trascorsi almeno 10 o 15 giorni.

In alcuni casi, non molto rari, il tubo di drenaggio non funziona affatto, oppure cessa improvvisamente di funzionare dopo aver eliminato regolarmente della bile per qualche giorno. La causa più frequente, specialmente quando è stato applicato un semplice tubo di gomma diritto, è la sua fuoruscita dal lume biliare; la bile defluisce allora attraverso alla breccia del coledoco ed inzuppa rapidamente i tamponi e la medicazione; in tal caso conviene lasciare le cose come sono e proseguire nel trattamento come se si trattasse di una coledocotomia senza sutura, con semplice drenaggio sottoepatico. Altre volte, l'arresto del deflusso biliare attraverso al tubo

è dovuto alla sua otturazione determinata da un tappo di muco, da grumi di pigmento e più raramente da qualche piccola concrezione calcolosa discesa dalle vie biliari intraepatiche, o da un coagulo sanguigno. Se il drenaggio è stato introdotto nell'epatico, l'ammalato, dopo qualche ora, comincia ad accusare dolori alla regione epatica, i quali cessano abbastanza rapidamente non appena la bile, per l'aumentata pressione, forza la sutura che fissa il tubo nel canale e fuoresce attraverso ai tamponi; col tubo a T e col drenaggio del coledoco, gran parte della bile defluisce verso l'intestino e solo una piccola parte riesce a filtrare attraverso ai punti di sutura, specialmente se quest'ultima è stata bene eseguita. Per riparare a questo incidente bisogna procedere, ed al più presto, alla disostruzione del tubo, sia mediante l'aspirazione praticata con una siringa comune od un aspiratore di Dieulafoy o di Potain, sia mediante un lavaggio, molto prudente, con soluzione fisiologica sterile e calda; quest'ultimo mezzo però, non deve, come regola generale, essere impiegato prima del 3° o 4° giorno dopo l'operazione, quando cioè si può ammettere si siano già formate delle aderenze protettrici, capaci d'impedire una contaminazione della cavità addominale, nel caso il liquido introdotto nel tubo avesse a filtrare fra i punti di sutura che chiudono l'incisione del coledoco. Se veramente si tratta di una ostruzione per una delle cause ricordate, coll'uno o l'altro mezzo quasi sempre si raggiunge lo scopo; se non si riesce, è consigliabile il rimuovere leggermente, e con molta prudenza, i tamponi, i quali, se sono troppo stipati, possono, per compressione, determinare una occlusione del lume del tubo.

Secondo il Kehr, gli zaffi ed il drenaggio non dovrebbero mai venir tolti prima del 15° giorno, salvo casi eccezionali, nei quali si sospetta la formazione di una raccolta profonda, una compressione del duodeno, causa di dilatazione acuta dello stomaco, o si è formata una fistola gastrica od intestinale; soltanto a partire dal 10° giorno si dovrebbe incominciare a rimuoverli con molta cautela e ad imbeverli con soluzione fisiologica calda e sterile, allo scopo di prepararne un'estrazione più facile e meno dolorosa; se le compresse sono imbevute di sangue o di bile, si rimuovono soltanto le superficiali. Non tutti i chirurghi sono della stessa opinione, e basta leggere le storie cliniche degli infiniti casi pubblicati, per vedere come alcuni siano soliti togliere drenaggio e tamponi in 5ª-6ª giornata, altri in 8ª-10ª ed altri ancora più tardi di quanto consiglia il Kehr. Una regola basata su di un limite fisso di tempo, non credo che in pratica possa essere accettata; vi sono dei casi nei quali il tubo può venire estratto, senza inconvenienti, al 6°-8° giorno, e cioè quando i fatti infiammatorî a carico delle vie biliari, sono di poca entità, almeno da

quanto si è potuto desumere dalla storia clinica dell'ammalato, dal reperto operativo e dai caratteri macroscopici della bile; ve ne sono altri invece, nei quali l'esistenza di una angiocolite grave e diffusa, con alterazioni accentuate a carico del fegato, ed il deflusso intermittente di bile densa, oscura e torbida, consigliano di prolungare il drenaggio anche al di là del 14° giorno. Anche il criterio batteriologico, fondato sull'esame colturale della bile che defluisce all'esterno, che pur sembrerebbe tanto razionale, non risponde alle esigenze della pratica; vi sono dei germi, come lo *streptococco*, lo *stafilococco* e l'*enterococco*, che scompaiono dalla bile con molta rapidità, in tre o quattro giorni, ma ve ne sono altri, e sopratutto il *bact. coli*, che vi resiste vitale e coltivabile per un lungo periodo di tempo; nelle mie ricerche, istituite in sei casi (1), alle quali ho più volte accennato, ho ottenuto, dalla bile eliminata dalla fistola residuata al drenaggio, delle colture rigogliose di *coli* anche dopo 30 giorni dall'operazione; volendo quindi attenderne la sterilità assoluta, bisognerebbe lasciare il drenaggio in posto per un lungo periodo di tempo, con termine imprecisabile. Il meglio quindi che si può fare è quello di regolarsi da caso a caso, prendendo in speciale considerazione l'entità dei processi infiammatorî, desunta dai dati relativi al reperto operativo, al decorso della malattia ed ai caratteri della bile eliminata; ad ogni modo, il drenaggio coi relativi tamponi non dovrebbe mai essere tolto prima dell'ottavo giorno, tempo minimo indispensabile per la formazione di aderenze isolanti, abbastanza solide, ed in generale non mai dopo il 20° giorno, allo scopo di non sottrarre la bile all'intestino per un tempo troppo lungo.

Tolti i tamponi ed estratto il tubo, residua uno spazio imbutiforme, limitato dal fegato, dallo stomaco, dal duodeno e dal colon ascendente e trasverso, sul cui fondo, abbassando l'intestino e sollevando il fegato per mezzo di dilatatori a spatola, è facile scoprire l'apertura del coledoco. Il Kehr usava, quasi sistematicamente, praticare una esplorazione di controllo delle vie biliari ed un lavaggio abbondante con soluzione fisiologica calda e sterile, per mezzo di una sonda metallica ricurva, introdotta, prima nell'epatico, quindi nel coledoco, allo scopo di sbarazzare completamente il lume biliare da fiocchi e tappi mucosi, residui pigmentari, frustoli di mucosa, fiocchetti purulenti, ed eventualmente da qualche piccolo calcolo; se esistono dei calcoli voluminosi, che il lavaggio non riesce a far uscire, si possono raggiungere ed estrarre, senza molte difficoltà, per mezzo di una pinza. Tutte queste manovre, raccomandate dal Kehr,

---

(1) Casi clinici 13-14-16-17-18, riferiti alla tabella N. 2 a pag. 45, 46 ed il caso clinico ricordato a pag. 304.

in pratica non si dimostrano indispensabili, nè di una grande utilità, tanto che la maggioranza dei chirurghi si astiene dal praticarle o vi ricorre soltanto in casi speciali, e cioè in quelli in cui esiste un angiocolite diffusa e di conseguenza la bile eliminata all'esterno, in modo irregolare e ad intermittenze, si è mantenuta sempre oscura, torbida, commista a fiocchi di muco o di pus e ad ammassi pigmentari; in queste circostanze, nelle quali il drenaggio non ha potuto esaurire il suo compito, il lavaggio ripetuto delle vie biliari costituisce realmente un ottimo complemento all'operazione. Lo stesso dicasi per quei casi in cui si ha ragione di sospettare siano residuati altri calcoli nei canali biliari.

Generalmente i tamponi si sostituiscono con altri sempre più piccoli, ma meno stipati; nei primi giorni la bile imbeve abbondantemente la medicazione, quindi diminuisce gradualmente; la cavità poco a poco si restringe, finchè residua una piccola fistola biliare a secrezione intermittente, e spesso molto irregolare riguardo alla quantità della bile eliminata, la quale si chiude abitualmente dopo 7-8 settimane dall'operazione, più raramente in un periodo variabile da due a dieci mesi od anche dopo un anno. La chiusura spontanea si può attendere per un tempo così lungo, soltanto quando il deflusso biliare, attraverso la fistola, è molto scarso ed intermittente, non così quando essa non mostra alcuna tendenza a chiudersi e l'eliminazione giornaliera della bile all'esterno si mantiene sempre abbondante, anche malgrado il tamponamento temporaneo del tragitto fistoloso; in questi casi le funzioni digestive ed i processi di assorbimento intestinale, e quindi di assimilazione, sono gravemente compromessi, per cui l'ammalato cade in preda all'emaciazione ed all'esaurimento. La cura e la diagnosi causale presentano le stesse difficoltà ricordate per le fistole biliari che residuano ad una colecistostomia, difficoltà che la manovra del tappo può contribuire a risolvere; generalmente si tratta di ostacoli inamovibili (calcoli, stenosi cicatriziali, pancreatite cronica, neoplasmi) nel coledoco, che è necessario affrontare direttamente con una seconda operazione, in mezzo a difficoltà capaci di mettere in serio imbarazzo anche il chirurgo più esperimentato. Al Kehr, in qualche caso, riuscì di estrarre secondariamente dei calcoli incuneati nel coledoco ed anche nell'epatico, dopo aver semplicemente dilatato il tragitto fistoloso con coni di laminaria ed introdotta una pinza attraverso l'apertura del coledoco.

Quando la fistola è mantenuta da una inflessione dei canali biliari o da un calcolo mobile, generalmente la bile che da essa defluisce non è mai molto abbondante e va soggetta a notevoli variazioni di quantità e ad intermittenze, molto probabilmente in rapporto con *poussées* infiammatorie, che determinano una corrispondente alter-

nativa di occlusioni complete ed incomplete del canale biliare, a valle della fistola. In questi casi, con lavaggi ripetuti, col tamponamento con garza del tragitto fistoloso, od anche ricorrendo allo *Stopselexperiment*, si può ancora sperare in una guarigione spontanea; l'inflessione può correggersi ed il calcolo eliminarsi; d'altra parte, coll'attenuarsi e colla scomparsa dei processi infiammatorî, anche la presenza di un piccolo calcolo nel lume del coledoco, può permettere la chiusura della fistola. In conclusione, una laparotomia secondaria deve essere eseguita soltanto sotto l'impulso della necessità.

Il trattamento postoperativo dell'ectomia, nei casi normali, è molto semplice: il drenaggio e lo zaffo vengono tolti in 8ª-10ª giornata, quando già si può essere sicuri dell'esistenza di aderenze abbastanza solide; la soluzione di continuo residuata, granuleggia rapidamente e si chiude completamente in capo a tre o quattro settimane, al massimo.

Nei primi tre o quattro giorni la medicazione è spesso intrisa di piccole quantità di bile, la quale generalmente proviene dai piccoli vasi biliari lacerati durante la dissezione della cistifellea dalla fossetta cistica; quando invece si rilascia la legatura del cistico, la bile viene eliminata in grandi quantità ed imbeve rapidamente tutta la medicazione. Questo spiacevole incidente, capace di determinare delle peritoniti mortali, può essere dovuto a molte cause, e cioè ad una legatura applicata sopra un moncone troppo corto, ad un laccio troppo stretto, che ha reciso le pareti del cistico, già alterate da processi ulcerativi ancora in atto o maltrattate durante l'operazione, oppure, ciò che è ancor più grave, da un aumento della pressione biliare determinata da processi infiammatorî in atto nelle vie biliari profonde, o da ostacoli inamovibili che ne ostruiscono il lume. Nei primi tre casi, se non si verificano complicazioni peritoneali, in pochi giorni il deflusso biliare cessa e rimane un piccolo tragitto, a scarsa secrezione, il quale si chiude assai lentamente, specialmente se il moncone del cistico lasciato in posto è molto lungo e le vie biliari sono in preda ad un processo infiammatorio, che evolve lentamente a guarigione. La fistola permanente del cistico, dovuta ad impervietà del coledoco, va trattata come le fistole biliari in genere; generalmente richiede una seconda laparotomia.

In seguito all'asportazione del drenaggio e degli zaffi, può pure residuare un piccolo tragitto suppurante, secernente scarsa quantità di liquido purulento o di sangue; la causa va generalmente ricercata in una suppurazione profondamente mantenuta dal moncone del cistico o dal filo di catgut o di seta che lo chiude. Questa complicazione non è molto grave, in quanto la fistola si chiude sempre da sè, in un tempo relativamente breve.

***

Fra le complicazioni che possono compromettere l'esito dell'operazione, molte sono comuni agli interventi addominali in genere e sono, in ordine di frequenza, lo *schock,* le complicanze bronco-polmonari, la dilatazione acuta dello stomaco, la peritonite, l'ileo paralitico, le emorragie gastriche, l'embolia polmonare, la parotite suppurata; altre invece sono particolarmente frequenti, quasi specifiche degli interventi sulle vie biliari, come le *emorragie,* il *coma colemico,* l'*ascesso subfrenico* e le *fistole* che ho già ricordato.

Le *emorragie postoperatorie,* nella grande maggioranza dei casi, sono delle emorragie *a nappo* che si verificano specialmente nei colemici. Riedel ritiene che la loro causa sia da riferirsi allo stato d'infezione e di grave deperimento in cui si trovano gli itterici, opinione che non è affatto condivisa dalla grande maggioranza degli autori, e specialmente dal Kehr, il quale obbietta, ed a ragione, che spesso l'emorragia si produce anche in operati con subittero e dopo parecchi giorni, talvolta anche dopo quindici, durante i quali funzionò regolarmente il drenaggio delle vie biliari, cioè quando si ha ragione di credere, che l'infezione si è molto attenuata; egli crede piuttosto che l'emorragia sia da attribuirsi a lesioni delle pareti vasali, che l'esame istologico non ha però ancora dimostrate, determinate dalla loro impregnazione da parte degli elementi componenti la bile e dei sali biliari in specie. L'ipotesi più probabile, e scientificamente più accettabile, almeno per ora, è che l'emorragia rappresenti l'esponente di una insufficienza della cellula epatica, la quale, come ho già ricordato (vedi pag. 247), svolgerebbe una importante funzione nella formazione del fibrinogeno.

Qualunque sia la causa, l'emorragia postoperatoria a nappo, in un itterico, costituisce sempre un incidente molto grave, difficilmente dominabile; il tamponamento serrato, con garza imbevuta di sostanze che favoriscono la coagulazione del sangue, e la somministrazione del cloruro di calcio per bocca o per clistere, di adrenalina, di siero di cavallo e di gelatina, per iniezioni, ne costituiscono il solo trattamento possibile.

In seguito ad una colecistectomia ed alla coledocotomia, l'emorragia secondaria può aver origine dal letto epatico, dalle aderenze recise, o da qualche ramo dell'arteria gastroduodenale, sezionato all'atto dell'incisione del coledoco è non legato; in questi casi, trattandosi generalmente di emorragie non molto gravi, se la perdita di sangue non è stata molto forte, conviene rinforzare la medicazione, vigilando attentamente le condizioni dell'ammalato e specialmente il

polso; se l'emorragia non si arresta, è necessario riportare l'ammalato sul tavolo d'operazione, togliere gli zaffi ed agire, sia coll'allacciatura diretta dei vasi sanguinanti, se è possibile, oppure col tamponamento, il quale quasi sempre risponde allo scopo; come regola generale non conviene troppo insistere nella ricerca della fonte emorragica, nella parte profonda della loggia sottoepatica, con manovre cieche ed intempestive, per il pericolo di produrre lesioni ben più gravi ed irreparabili della vena porta e dei canali biliari, come alcune volte è avvenuto.

L'emorragia data dall'arteria cistica è un inconveniente fortunatamente raro, ma assai più grave; si verifica specialmente quando si è eseguita la legatura in massa dell'arteria e del moncone del cistico, in quanto il laccio, eventualmente applicato su di un condotto molto alterato dal processo infiammatorio, può rilasciarsi rapidamente, prima ancora che si sia prodotta la trombosi dell'arteria. Il trattamento non differisce da quello delle emorragie arteriose in genere. colla differenza però, che l'allacciatura secondaria del moncone dell'arteria cistica è molto difficile, non di rado impossibile, per cui spesso conviene limitarsi, anche in questo caso, al tamponamento, col sussidio dei soliti mezzi emostatici, al fine di non perdere del tempo utile e prezioso in vani e pericolosi tentativi (vedi pag. 320), Con questo mezzo fu possibile, in un caso di mia osservazione (1), dominare completamente l'emorragia; lo stesso trattamento venne seguito dal Kehr, dal Körte, dal Riedel e da molti altri chirurghi, con esito quasi sempre fortunato.

Ricorderò ancora, come altra possibile complicazione, la *tromboflebite della porta*, la quale generalmente si verifica in seguito a lesioni o maltrattamenti da essa subìti durante l'operazione, e la formazione di *fistole gastriche ed intestinali;* le prime si aprono generalmente in corrispondenza della regione pilorica, e le intestinali sul duodeno e sul colon. Le cause che favoriscono o determinano la loro formazione sono molteplici; spesso sono dovute a necrosi circoscritte, favorite da lesioni parietali parziali, che si sono prodotte durante la liberazione delle aderenze, oppure al rilasciarsi della sutura che chiude una fistola bilio-gastrica o bilio-intestinale; più raramente l'origine va attribuita alla perforazione secondaria di un'ulcera gastrica o duodenale preesistente, od a disturbi locali di nutrizione, determinati dalla compressione di un tampone o dalla recisione di piccoli vasi arteriosi (Kehr, Lilienthal) che irrorano le pareti intestinali; ciò si verificherebbe specialmente nei soggetti anemici e nelle coledocotomie transduodenali.

---

(1) Vedi caso clinico N. 15 - Tav. 2, pag. 46.

La cura della fistola gastrica o duodenale consiste, come trattamento locale, nel farla comunicare per mezzo di un drenaggio posto a suo contatto, direttamente coll'esterno, e nell'attenderne la guarigione spontanea, che in genere avviene abbastanza rapidamente; la sutura non è consigliabile, poichè molto spesso non tiene e quindi non raggiunge altro scopo che quello di allargare la breccia. Stomaco e duodeno devono essere mantenuti a riposo completo, almeno nei primi giorni, allo scopo di facilitare la chiusura della fistola, e l'ammalato venire alimentato con clisteri nutritivi, iniezioni di olio sterile, ipodermoclisi. Nei casi ribelli, come *ultima ratio*, la gastroenterostomia, associata all'esclusione pilorica, costituisce l'intervento di elezione. Nelle fistole del digiuno e del colon il trattamento è il solito delle fistole intestinali in genere.

Per quanto riguarda la tromboflebite della vena porta, purtroppo non esistono cure efficaci; si tratta di una complicazione gravissima e, quasi senza eccezione, mortale.

Tutte le complicazioni ricordate costituiscono altrettante cause di mortalità postoperatoria, il cui studio è molto difficile, data l'estrema variabilità dei dati statistici, dipendente da molteplici coefficienti, primo fra tutti l'estrema variabilità delle condizioni nelle quali un ammalato di litiasi viene operato; come ho più volte ripetuto e dimostrato coll'esposizione di alcuni dati statistici, lo stadio della malattia e l'esistenza o meno di complicazioni, influiscono grandemente sulla maggiore o minore gravità dell'atto operativo. Dallo studio delle numerose statistiche (1), la mortalità postoperatoria risulta, in media, del 2-3%, per i casi più semplici e del 27,8% e più, pei complicati; le percentuali più piccole di mortalità, oggi conosciute, sono quelle recentemente pubblicate dal Witzel (0,2%) e W. Mayo (1,77) pei casi di calcolosi semplice della cistifellea.

Per quanto riguarda gli esiti lontani della cura chirurgica, mi riferisco a quanto ho già detto e ripetuto trattando della patogenesi ed anatomia patologica della litiasi e discutendo i vantaggi e gli inconvenienti dei singoli interventi operativi.

---

(1) Le cifre medie sono state calcolate in base alle statistiche pubblicate dal Kehr, in "Chirurgie der Gallenwege„ Neue Deutsche Chirurgie - Band. 8-19.

BIBLIOGRAFIA

ABRAMI P. – *Les Jctéres infectieux* – Paris, 1910.

ALESSANDRI R. – *Sulla cura chirurgica della calcolosi delle vie billari* – Adunanza XXI della Soc. Italiana di Chirurgia.

– *Sulla chirurgia delle vie biliari* – Il Policlinico, 1899.

– *Lesione del ramo destro dell'art. epatica durante una colecistectomia per calcolosi* – – Il Policlinico, Sez. Prat., Luglio 1908.

ALESSANDRI e DALLA VEDOVA. – *La radiografia nella calcolosi biliare* – Policlinico, 15 Sett. 1900.

ANITSCHKOW – *Zentralblatt f. path Anat. Bd* 14 – 1913.

AOYAMA – *Zur Frage der Choletithiasis (Freiburg - Aschoff.)* – Zieglers Beiträge Bd. 57 Heft 1-1913.

APERLO e RUSCA. – *Ricerche sperimentali sulle riparazioni delle perdite di sostanza della cistifellea con innesti liberi di vena, autoplastici ed omoplastci* – Pathologica, 1914, pag. 358.

ARNSPERGER L. – *Der gegenwärtiger Stand der Pathologie und Therapie der Gallensteinkrankheit* – Carl. Marhold, Verlag, 1911.

– *Dauererfolge und Rezidive nach Gallenstein operationen* – Zentrabl. f. Chir. 1911, N. 46, pag. 1507

– *Die Entstehung der Pankreatitis bei Gallensteinen* – Münch. med. Vochenschrift., 1911, N. 14.

ARNSPERGER L. und KIMURA – *Experimentelle Versuche über künstliche Choledochusbildung durch einfaches Drainrohr* – Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 119, pag. 347.

ASCHOFF – *Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Cholelithiasis und Cholecystitis* – Verhandl. der Pathol. Geselsch., 1905.

– *Zur Frage der Cholesterinbildung in der Gallenblase* – Münch. med. Vochenschr., 1906, N. 38.

– *Ein Beitrag zur Myelinfrage* – Verhandl. der Pathol. Geselsch., 1906.

– *Wie entstehen die reinen Cholesterinsteine* – Münch. med. Woch., 12 Agosto 1913.

ASCHOFF und ADAMI – *On the Myelins, Myelin Bodies, and Potential Fluid Crystals of organism* – Procedings of the Royal Society, B. Vol. 78, 1906.

ASCHOFF und A. BACMEISTER. – *Die Cholelithiasis* – Fischer, Jena, 1909.

BACMEISTER. – *Backteriologische Untersuchungen bei Cholelithiasis* – Münch. med. Wochenschr., 1907, N. 38.

– *Der Ausfall des Cholesterins in der Galle und seine Bedeutung für die genese der Gallensteine* – Münch med. Wochenschr., 1908, N. 5, 6, 7.

– *Zur Genese der Gallensteine* – Münch. med. Wochenschr., 1908, N. 17.

– *Ueber Aufbau und Entstehung der Gallensteine* – Zieglers Beiträge zur Pathol. Anat. u. algem. Pathol., 1908, N. 44.

– *Die Bedeutung des radiären Cholesterinsteine für die entzündliche Gallensteinkrankheit* – Münch. med. Wochenschr., 1909.

BACMEISTER und HAWERS. – *Zur Phistologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels* – Deut. med. Woch., 19 Febbraio 1914, pag. 385.

BACMEISTER und HENES. – *Untersuchungen über den Cholesteringehalt des menschlichen Blutes bei verschiedenen inneren Erkrankungen* – Deut. Mediz. Woch., N. 12, 1913.

BAIN W. – *An experimental contribution to the treatment of Cholelithiasis* – Brit. med. Journ., 1905, 5 Agosto.

BALDASSARI L. e GARDINI. – *Contributo sperimentale alla chirurgia della cistifellea* – Riforma medica, N. 31, 1903.

BALLARINI PAOLO. – *Di un caso di colelitiasi post-tifica a rapida insorgenza* – Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, N. 112, 1914.

BARDELEBEN A. v. – *Erfahrungen über Cholecistektomie und Cholecistenterostomie* – Jena, G. Ficher, 1906.

Baron. – *Beiträge zur Pathologie der Cholelithiasis* – Beitr. z. Klin. Chir. 1912, Bd. 77, H. 2, S. 447.
Bastianelli - *Reperto bacteriologico dell'angiocolite suppurativa del coledoco* – Boll. d. Soc. Anat. di Roma, 1890-91.
Baumgarten A. – *Calculs de l'ampoule de Vater enlévé par la voie transduodenale, d'emblée* – Bulletins e Mémoires de la Société de Chir. de Paris, 4 Giugno 1912.
Bertarelli e Tedeschi. – *Contributo sperimentale allo studio del quesito « infezioni e cistifellea »* – Rivista di Igiene e Sanità, Pubbl. N. 11 e 12, Maggio 1915.
Beer. – *Intrahepatische Cholelithiasis* – Arch. f. klin. Chir., LXXIV, 1, 1904.
Berg J. – *Contribution à l'etude de l'hydropisie totale des voies biliaires* – Mitteilung. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, T. XXIV, 1912, pag. 270-274; Journal de Chirurgie, N. 4, Aprile 1912.
Bertold G. – *Zur Geschichte des primaeren Gallenblasenkrebses mit Berücksichtigung eines Speziellen Falles* – Inaug. Diss. München, 1905.
Besredka A. – *Reproduction des infections paratiphiques et tiphiques. Sensibilisation au moyen de la bile* – Annales de l'Institut Pasteur, N. 8, Agosto 1919.
Bignami. – *Sulla eziologia dell'angiocolite suppurativa* – Boll. della R. Accad. di Roma, 1890, 1891; Riforma med., Maggio 1890.
Biscons e Rouzaud. – *Variation de la Cholestérinémie chez les hepatiques soumis au traitement hidromineral de Vichy* – Revue de médicine, Giugno 1913, pag. 493.
Bland Sutton. – *Discussion on the indications for performing cholecystectomy* – Brit. med. Journ., 1907 Ott., pag. 877.
Blumenthal. – *Ueber das Vorkommen von Tiphus und Paratiphus-bazillen bei Erkrankungen der Gallenwege* – Münch. Med. Wochenschr., 1904, S. 1641.
Boas. – *Beiträge zur Kenntnis der Cholelithiasis* – Münch. med. Wochenschr., N. 15, 1912.
Borghi M. – *Contributo alla Chirurgia delle vie biliari* – L'Osped. Maggiore, N. 3-4, 1913.
Boss W. – *Vésicule biliaire e chimisme gastrique* – Berliner Klin. Wochenschr., N. 52, 29 Dic. 1913; Journal de Chir., N. 3, Marzo 1914.
Boysen. – *Ueber Struktur und die Pathogenese der Gallensteine* – Berlin, Karger, 1909.
Brancati. – (Vedi *Relazione di d'Amato*), 23° Congresso di Medicina interna, Dic. 1913.
Brandt R. - *La formation d'un canal cholédoque artificiel a l'aide d'un simple drain* – Deutsch. Zeitsch. f. Chir., fasc. 1-2, Settembre 1912.
Branon – *Relevé de 425 cas d'affection de la vésicule biliaire* – The Journ. of the Amc. Ass., N. 3, 1920; Journ. de Chirurgie, N. 1, 1921, T. 17.
Brault et R. Gregoire. – *Ictére chronique par ritention; stenose du cholédoque; choledoco - duodenostomie* – Bull. e Mémoires de la Soc. de Chir., T. XXIX, 1 Maggio 1913, pag. 855.
Brown R. O. – *Étude sur l'etiologie de la cholecistite; sa production par injections de streptocoques* – Archiv. of internal medicine, T. XXXIII, N. 2, Febbr. 1919, pag. 185, 190; Journ. de Chir., T. 15, N. 3, 1919.
Brüning. – *Beitrag zur Frage der Choledochotomie* – Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1905.
Busingo A. – *Sulle infezioni della bile e delle vie biliari extraepatiche* – Patologica, 15 Febbr. 1917.
Caponetto-Raciti. – *Cura chirurgica della calcolosi epatica* – Stab. Tip. Mattei, Catania, 1914.
Cardarelli. – *Lezioni sulle malattie del fegato e delle vie biliari* – Napoli, 1890.
Carle. – *Sopra alcuni casi di chirurgia delle vie biliari* – 13° Congresso Soc. Ital. di Chir., 1899.
Castaigne J. – *Persistènce des crises douloureuses après les interventions chirurgicales pratiquées pour cholécistites calculeuses* – Le Journal medical français, N. 4, Aprile 1914; Jour. de Chir., N. 1, Luglio 1914.
Ceccherelli G. – *I tumori maligni del fegato e delle vie biliari in rapporto alla patologia chirurgica* – La Clinica Chirurgica, 1907, N. 7.
Cernezzi A. – *Contributo clinico alla colecistogastrostomia* – 19° Congresso della Soc. Ital. di Chir.
– *I sostegni di magnesio nella legatura intraepatica mediata alla Ceccherelli* – Nota sperimentale, Clin. Chir., 1905.
– *Angiocolites microbiennes éxperimentales* – Bull. de la Soc. de Biol., Paris, 21 Fevr. 1891.
Chalatow. *Über experimentelle Cholesterin Lebercirrhose* – *Ziegler's Beiträge* – Vol. 57, 1914.
Chauffard. – *Léçons sur la lithiase biliaire* – Masson et C., Paris, 1914.
Chauffard, Laroche e Grigaut. – *Réchérches experimentales sur la Cholestérinémie après ligature du cholédoque* – Sémaine médicale, 1913, N. 23.
Chiarolanza. – *Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Tiphus-bazillen zu der Gallenblase und den Gallenwegen* – Zeitschr. für Hyg. u. Infekt., XII, 1, 1902.
Chiari. – *Über das vorkommen von Tiphus-bazillen in der Gallenblase bei Tiphus abdominalis* – Zeitschr. f. Heilkunde, 1894, T. XV, pag. 199.
Cignozzi. – *Colecistoplicatio in rapporto a taluni interventi alipici sulla cistifellea* – Arch. inter. di chir., 1909.
– *La colecistectomia nelle colecistiti non calcolose* – Policlinico, Sez. Chir., N. 8, 1914.
– *Contributo clinico alla cura chirurgica della colecistolitiasi* – Riforma med. 1905, N. da 41 a 44.
– *Contributo alla chirurgia del fegato e delle vie biliari* – Arch. Ital. di Chir., T. 2, fac. 4, 1920.

CIPOLLINO O. – *Operazioni sulle vie biliari* – Tipogr. Antonini, Milano, 1919.
CLEMENTI G. – *L'intervento chirurgico nelle malattie delle vie biliari* – Relazione fatta al IV Congresso med. ital., 31 Maggio-3 Giugno 1910.
CONNEL. – *The removal of gall-stones from the second and third portions of the common bile-duct* – Ann. of Surgery, 1908, April.
CORRADO. – *Del passaggio dei germi patogeni nella bile* – Att. dell'Accad. med. di Roma, T. V, serie 2. 1891.
CORRADO e BERNABEI. – *Sul passaggio dei germi patogeni nella bile e nel contenuto enterico e sulla azione che ne risentono* – Annali dell'Istituto d'Igiene Sperim. del prof. Angelo Celli, 1890.
COTTE G. – *Traitement chirurgical de la lithiase biliaire et des ses complications* – Maloine Éditeur – Lyon – Paris 1908.
COTTE-et BRESSOT. – *I disturbi peptici di origine biliare* – Revue de Chir., Vol. 46, 1912.
COTTE et ARNAUD. – *Sulla cura delle perforazioni biliari nella cavità peritoneale e nella colelitiasi* – Revue de Chir., N. 43, 1911.
COURVOISIER. – *Kasuistisch Statitische Beiträge zur Chirurgie der Gallenwege* – 1890.
– *Die Behandlung der Cholélithiasis* – Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1903, N. 9
– *Statistique bâloise des calcules des voies biliaires* – Journal del Chir., Aprile 1913.
CRILE G. W. (Cleveland). – *Discussion entre le drainage e la suture immediate du choledoque* – Journal de Chir., Luglio 1914.
CUSHING H. – *Observation upon the origin of Gall Bladder infections and upon the experimental formation of gall stones* – John Hopkins, Hosp. Bulletin, 1899, N. 101-102, pag. 166.
– *Ueber experimentelle Cholelithiasis* – Münch. med. Woch., 1900, N. 1.
DALLA ROSA CIRO. – *Sul processo di cicatrizzazione del condotto cistico in seguito alla sua legatura* – Clin. Chir., N. 2, 1900.
– *La chirurgia delle vie biliari* – Venezia, 1902, Offic. Arti Grafiche.
– *Sulla esistenza di una porzione sopraduodenale del coledoco* – Rivista Veneta di Scienze mediche, 1899.
D'AMATO L. – *La calcolosi epatica (Patogenesi).* – Lavori dei Congressi di Medicina Interna, XXIII Congresso, Dicembre 1913.
– *Sulla solubilità dei calcoli biliari nella bile* – Folia medica, N. 27, 1916; Rif. medica, 1917, N. 10.
– *Alterazioni chimiche della bile nelle intossicazioni del fegato e loro importanza nella patogenesi della calcolosi biliare* – Folia medica, N. 18, 1915.
– *Su alcune condizioni che favoriscono la precipitazione della colesterina biliare* – Riforma med., N. 5, 1915.
– *Se la colesterina contenuta nell'alimentazione abbia influenza sull'eliminazione della colesterina per la bile* – Biochemische Zeitschr., Bd. 69, H. 3-4, 1915; Rif. med., N. 48, 1915.
DANDOLO A. – *Contributo alla colecistostomia in un tempo* – Rivista Veneta di scienze med., 15 Febbr. 1907.
– *Fatti e ragioni per la colecistotomia ideale* – Gazzetta degli Ospedali, 1898.
DANIS R. – *Résultats de la greffe de vaisseaux sanguins sur les voies biliaires* – Journ. de Chir., N. 3, pag. 400, 1914.
– *La greffe des segments veineux sur le voies biliaires* – Journ. de Chir., N. 3, Agosto 1915.
D'ANTONA. – Riforma medica, 1888.
D'ARCY-POWER (Londra). – *Calculs vésiculaires; plaidoyer en faveur de l'operation précoce* – The Britsh. Journ. of Surgery, T. 1, N. 1, Luglio 1913; Journ. de Chir., N. 2, Febbr. 1914.
DELORE e ARNAUD. – *L'exclusion de la loge sous-hepatique en chirurgie biliaire* – Lyon chirurgicale, N. 5, Maggio 1914.
DELORE e COTTE. – *Remarques sur l'excretion de la bile à l'etat normal et après colécystectomie* – Révue de Chir., Luglio 1911, pag. 33.
DEMANCHE. – *L'infection paraliphyque des voies biliaires.* – Thése de Paris, 1908.
DEAWER F. (Filadelfia). – *Chirurgie de Choledoque* – Medical Record, 4 Nov. 1911; Journ. de Chir., Gennaio 1912.
DESCOMPS P. – *Le tronc coeliaque* – Steinheil Editeur, 1910.
DESJARDINS A. – *Etude sur les pancreatites* – Steinheil Editeur, Paris, 1905.
DEVOTO L. – *Malattie del fegato* – Trattato di Patol. e Terapia speciale med. diretta da A. De Giovanni.
DIEULAFOY. – *Rapport des pancreatites avec la lithiase biliaire* – Présse médicale, 1-15 Avril 1907.
– *La calcolosi epatica e la pancreatite della testa* – Rip. Gazz. degli Osped., 1908.
DMOCHOWSKI e JANOWSKI. – Zentralblatt. f. allg. Pathol., Febbr. 1894.
DORR. – *Experimentelle Untersuchungen über das Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase* – Zentralblatt f. Bacteriol., 1905, T. 39, pag. 624.
DONATI M. – *Chirurgia dell'addome* – Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1914.
– *I carcinomi primitivi dei dotti biliari extraepatici* (Studio clinico patologico) – Clin. Chir., 1905, N. 6-8.
DUFOURT. – *Infection biliaire et lithiase* – Revue de med., Aprile 1893.
DRUMMOND. – *Gall-Stone formed round a catgut suture* – Lancet, 1908, pag. 4417.
DURANTE – *Trattato di Patologia Chirurgica.*
– *Un caso di colecistectomia per calcolo* – Reg. Accad. di med. di Roma, 16 Genn. 1902.

Dupré. – *Les infections biliaires* – Thèse de Paris, 1891.
D'Urso. - *Casistica di operazioni sulle vie biliari per calcoli* – Adunanza XXI della Soc. Ital. di Chir.
– *Sugli effetti dello spandimento di bile nel cavo peritoneale* – Archiv. ed Atti della Soc. Ital. di Chir., anno VII.
Ehret und Stolz. – *Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Cholelithiasis* – Mitt. a. d. Grenzgeb., d. Med. und Chir., 1900, Bd. 6, 1901, Bd. – 7-8.
Ehrhardt. – *Beiträge zur pathologischen Anatomie und Klinik des Gallesteinleidens* – Arch. f. klin. Chir., Bd. 83, 4.
– *Zur Aetiologie der Recidive und Pseudorecidive nach Gallensteinoperationen* – Deut. Med. Woch., 1907.
Elliot (New-York). – *Reparation et reconstitution des canaux cholédoque et hepatique* – Surgery. Gynaecologie and Obstetrics, 1 Gennaio 1918; Journ. de Chir., N. 7, T. XV.
Ewald C. A. – *Die Leberkrankheiten* – Leipzig, 1913, Verlag von Georg. Thieme.
Exner und Heirowski. – *Zur Phatogenese der Cholelitiasis* – Wien. klin. Woch., 7, 1908.
Fasiani. – *Esperienze preliminari sul rapporto fra il contenuto di colesterina nel sangue e nella bile* – Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, Vol. 20, 1917.
– *Sulla colesterinemia nella calcolosi biliare* – Arch. per le scienze med., Vol. LXI, Fasc. 3°, 1917.
Faure J. et Labey G. – *Maladies Chirurgicales du foie et des voies biliaires* – Paris, 1910, Vol. 27 del Trattato di Le Dentu et Delbet.
Fedeli e Torri. – *Ipercolesterinemia ed acque di Montecatini. Ricerche sperimentali* – Riforma medica, N. 51, 1918.
Federici Nicolino. – *Colecistostomia in una portatrice di bacilli del tifo* – Gazzetta degli Ospedali 20 Dicembre 1917.
Feldmann. – *Sulla batteriologia della colecistite* – Wiener Med. Woch., 48, 1915.
Fink. – *Consideration sur la cholédocotomie rétro-duodénale et sur la cholédocotomie transduodénale* – Münch. mediz. Wochenschr., 27 Gennaio 1914.
Finzi O. – *L'ittero da compressione nelle cisti di echinococco del fegato* – La Riforma med., N. 21, 1914.
Fiorio e Zambelli. – *Sul valore diagnostico dei cristalli di Cammidge* – Morgagni, N. 9, 1908.
Flandin. – *Pathogénie de la lithiase biliaire* – Thèse de Doctorat, Paris, 1912.
Flörcken H. – *Das Fadenrezidiv nach Gallensteinoperationen* – Deutsche Zeitschr. f. Chir., XCIII, 310, 1908.
– *Regeneration de la vésicule et recidive de la lithiase après cholecistectomie* – Journ. de Chir., T. VIII, N. 4, 1912.
Fornet. – *Ueber die Baktericidie der Galle* – Arch. f. Hyg., 1907, Bd. 60, S. 134.
Förster et Kayser – *Ueber das Vorkommen von Tiphusbazillen in der Galle von Tiphus-kranken und Tiphusbazillen–träger* – Münch. med. Woch., 1905, f. 31, pag. 1473.
Förster. – *Ueber die Beziehungen des Tiphus und Paratiphus zu der Gallenwegen* – Deutsche med. Woch., 1907, Münch. Med. Woch., 7 Gennaio 1908.
Fournier L. – *Origine microbienne de la lithiase biliaire* – Paris, Steinheil Éditeur, 1896.
Fowler R. S. – *Les affections de la vésicule biliaire sont le résultat d'une inflammation progressive; leur traitement est la cholecystectomie* – The American Journ. of Med. Sciences, N. 541, Aprile 1917; Journal de Chirurgie, T. XIV, 1918, pag. 523.
Fraenkel F. und Krause P. – *Bacteriologisches und Experimentelles über die Galle-* – Zeitschrift. f. Hyg., 1899, Bd. 32, S. 91.
Fravel. – *L'ipocloridria nelle colecistiti* – La Clinica Chirurgica, fasc. 5-6, 1920.
Français R. – *Lithiase du Choledoque* – Paris, Stheinheil Éditeur, 1906.
Frerichs. – *Maladie du foie, des vaisseaux hépatiques et des voies biliaires* – Paris, 1877, Traduit par Louis Dumesnil et J. Pellagot.
Friedmann. – *Beitrag zur Behandlung der Cholelithiasis und Cholecistitis* – Beiträge zur Klinische Chirurgie, Vol. 62, pag. 686, 1909.
Gabbi. – *Dei rumori di soffio arterioso in un caso di colica epatica* – Rivista Clinica, 1889.
Galippe. – *Considerations sur la production des calculs en général* – Bulletin de la Société de Biologie, 1886.
Gangitano. – *Contributo alla diagnosi e cura delle colecistalgie* – Riforma med., N. 60, 1901.
– *Experimentelle Untersuchungen über Verschluss des ductus cysticus* – Zentralblatt für Chir., Bd. 51 1896.
Gardner J. A. – *The origin and destiny of colesterol in animal organism* – Procedings of the Royal Society, B., 1908.
Gaultier R. – *Calculs des voies biliaires et Pancreatites* – Baillière et Fils Èditeurs, Paris, 1908.
Gérard. – *Solubilité de la Cholesterine animale dans quelques elements de la bile* – Compt. rend. de la Soc. de Biologie, LVIII, 1, 1905.
Gilbert e Girode. – *Contribution à l'étude bacteriologique des voies biliaires* – Comptes Réndus de la Soc. de Biol., 27 Dic. 1890.
– *Des Angiocholites infectieuses ascendantes, suppuratives* – Soc. de Biolog., 1891.
Gilbert e Fournier. – *Du rôle des microbes dans la genèse de calculs biliaires* – Soc. de Biol., 8 Febbraio 1896.

GILBERT e LIPPMANN. – *Le microbisme biliaire normal et pathologique* – Paris, Baillière et Fils, 1904.
GLASER. – *Allgemeine Grundsätze für Diagnostik, Indikationsstellung und Therapie des Gallensteinleidens* – Münch. med. Wochenschr., 1911, N. 19, pag. 1018.
GIORDANO. – *Contributo alla chirurgia del fegato e delle vie biliari* – Cagliari, Sassari, 1898.
– *Compendio di chirurgia operatoria italiana* – Torino, 1901.
GIORDANO e STROPENI. – *Sostituzione del coledoco con trapianto libero di segmenti di vena* – Giorn. della R. Acc. di Torino, 1914, N. 1.
GNUDI A. – *Infezione biliare e colelitiasi* – Rivista Critica di Clin. med., anno II, N. 22.
GOODMANN. – *Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensaüren und Cholesterin durch die Galle* – Beitr. zu chem. Phisiol. und Pathologie, Bd. 9, 1907, pag. 91.
GORHAM V. T. e MYERS V. C. – *Sul contenuto in colesterolo del sangue umano* – Archiv. of Internal. Medicin, fasc. X, 1917 (Riportato nella Rif. med. 1917, N. 5).
GOSSET A. – *De l'incision transversale dans les opérations sur la vésicule et le voies biliaires* – Bullet. e Mem. de la Soc. de Chir. de Paris, 8 Ott. 1912, pag. 1174-1182.
– *De la Cholédocotomie avec drainage de l'hépatique, dans la lithiase des voies biliaires principales* – Journ. de Chir., 1908, N. 9.
GOSSET e DESMAREST. – *De la cholecystectomie d'arrière en avant* – La Présse Med., N. 22, Marzo 1913.
GOUILLIOUD. – *De la languette hépatique* – La Présse Med., 3 Dic. 1919; Policlinico, Sez. pratica, 2 Agosto 1920.
GRAHAM E. – *L'hépatite accompagne constamment la cholécistite* – Surgery, Ginaecology, and Obstetrics, 5 Maggio 1918; Journ. de Chir., N. 2, T. XV.
GRIGAUT (1). – *Le cycle de la cholesterinemie* – Paris, G. Steinheil Èditeur, 1913.
GRILLET J. – *De la Cholécystectomie á chaud dans les cholécystites aigues calculeuses* – Thèse de Doctorat, Lyon, 1913; Journ. de Chir., Luglio 1914.
GRUBE. – *Zur Diagnose und Therapie der Gallensteinkrankheit* – Allgem. med. Zentralzeitung, 1904, N. 9.
GUENIOT P. – *La lithiase vésiculaire* – Paris, Baillière et Fils, Èditeurs, 1905.
GUENOT J. – *Le drainage temporair des voies biliaires* – Paris, J. Rousset, Èditeur, 1905.
GUY LAROCHE et CHARLES FLANDIN. – *Recherche histologique de la cholésterine dans la bile et les parois de la vésicule biliaire* – Comptes réndus de la Soc. de Biol., 27 Aprile 1912.
GUILLAUME LOUIS. – *De la Cholédocotomie* – Paris, Jules Rousset, Èditeur, 1906.
GUISBURG N. e J. SPEESE (Filadelfia). – *Reconstitution du canal hépatique par autoplastie aponevrotique* – Annals of Surgery, N. 1, Genn. 1917.
GUTHRIE. – *La colecistectomia di fronte alla colecistotomia* – Riforma med., 1917, N. 49; Med. Journ. e Med. Record, 6 Ottobre 1917.
HANCOCK. – *The value and place of duodenocholedochotomy in gall-stone surgery* – Ann. of surg., 1906.
HABERFELD W. – *Zur Statistik und Aetiologie des Karzinoms des Magens und der Gallenwege* – Zeitschr. f. Krebsforsch., 1908, Bd. 7, pag. 196.
HARTMANN. – *Pathogenie de la lithiase* – Présse médicale, XIX, 1908.
– *Coliques sans calculs* – Société anat., 1895.
HEIDENHAIN (Vorms). – *Indications thérapeutiques dans l'obstruction aiguë du cholédoque, avec quelques remarques statistiques et cliniques* – Münch. mediz. Woch., T. LX, 13 Maggio 1913; Journal de Chirurgie, N. 1, Luglio 1913.
HIROKAWA. – *Ueber den Keimgehalt der menschlichen Galle und ihre Wirkung auf Bakterien* – Zentralblatt für Bacteriologie Parasitenkunde und Infectionskrankheiten, LIII Originale.
HANSEMANN. – *Die lösungmoglichkeit der Gallensteine* – Virchows Archiv., Bd. 212, 1913.
HOLWEG. – *Ueber Salzsaüreabscheidung des Magens bei Erkrankungen und nach Extirpation der Gallenblase* – Deut. Mediz. Woch., 1912, pag. 923.
HOMANS JOHN. – *Gall. stones formed around silk sutures* – Ann. of Surg., 1897, Luglio.
HOWARD BARBER. – *Cholédoco-entérostomie et dilatation post-opératoire des canaux biliaires* (étude expérimentale) – Annales of Surgery, N. 5, Novembre 1919.
HOFMEISTER. – *Contribution à la chirurgie du cholédoque* – Münch. Mediz. Wochen., 4 Febbraio 1913.
– *La dilatation méthodique de la papille duodénale et le drainage cholédocoduodénale* – Zentralblatt f. Chir., N. 1, Gennaio 1913, pag. 5-7.
ITALIA. – *I batteri della calcolosi biliare coltivati nella bile* – Riforma medica, 1902, pag. 830.
– *Sulla genesi dei calcoli biliari. Richerche istologiche, chimiche, sperimentali* – Policlinico, Marzo 1901 Sez. Chirurgica.
JUDD et MANN (Rochester). – *Les effets de l'ablation de la vésicule biliaire* – Surgery, Gynaecology and Obstetrics, N. 4, Aprile 1917; Journal de Chirurgie, T. 14, pag. 631.
KAUSCH. – *Ueber den Gehalt der Leber und der Galle an Cholesterin unter pathologischen Verhältnissen* – Diss. Strassburg, 1891.

(1) Nel lavoro di Grigaut si trova riassunta tutta la bibliografia relativa all'argomento, fino al 1912.

KEHR H. – *La cura interna e chirurgica della litiasi biliare* – Soc. Editrice Libraria, 1907.
– *Die Praxis der Gallenwege Chirurgie in Wort und Bild* – 2 Volumi, – Lehmann's Verlag, München, 1913 (1).
– *Chirurgie der Gallenwege* – Neue Deutsche Chirurgie. Ferdinand Emke, Stuttgart, 1913 (2).
– *Cholelithiasis - Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von F. Kraus e Theodor Brugsch* – Bd. 87-88, Urban und Schwarzenberg, Vienna, 1917.
V. KHANTZ A. (Vienna). – *La lithiase biliaire et la cholecystite chez l'enfant et leur traitement* – Zentralblatt f. die Grenz. der Mediz. und Chir., T. XVI, Maggio 1913; Journal de Chirurgie, N. 1, Luglio 1913.
KLINKERT. – *Ueber experimentelle Gallenstein-Bildung* – Berlin, Klin. Woch., 1911, pag. 335.
KÖRTE W. – *Beiträge zur Chirurgie der Gallenwege und der Leber* – Berlin, 1905, Verlag. v. August Hirschwald.
KRAUSENBUHL G. (Basilea). – *Contribution statistique à la « loi de Courvoisier » et aux affections chirurgicales des voies biliaires* – Journal de Chirurgie, T. XVI, N. 2, 1920.
KRAMER. – *The pathogenesis of Gallstones* – Journ. of exp. Med., 9, III, 1907.
KUSUMOTO – *Ueber den Einfluss des Toluilendiamins auf die Ausscheidung der Cholesterin in der Galle* – Bioch. Zeitschrift, 1908, XIII, pag. 354-364.
LAMBLING F. – *Précis de Biochimie* – Masson et C., Paris, 1919.
LAMY M. – *Fièvre typhoide et lithiase biliaire* – Thèse de Doctorat, Paris, 1908.
LAUBENHEIMER. – *Zur Aetiologie der Cholecystitis* – Zeitschrift für Hyg., 1908, Bd. 58, S. 64.
LANGEN C. D. – *Echange Cholestérinémique et pathologie de la race* – Présse méd., N. 42, 27 Luglio 1916.
LANGENBUCH. – *Chirurgie der Leber und Gallenblase* – Deutsche Chirurgie, 45 c., 1897.
LE ROY. – *De la progression des gros calculs biliaires et de leur expulsion dans le tube digestif par le voies normales* – Thèse de Paris, 1902.
LECÉNE P. – *Les lesions microscopiques de la vésicule biliaire lithiasique* – Présse méd., 6 Dic. 1913
LEGNANI. – *Sulla cura chirurgica della calcolosi biliare* – Policlinico, S. P., 1909.
LEJARS F. – *Les fausses lithiases biliaires* – La Sémaine médicale, N. 48, 26 Nov. 1913.
– *Dés risultats immediats et éloignés de l'intervention chirurgicale dans les cholecystites calculeuses* – Revue de Chir., 1899, N. 11.
– *Sur la cholecystostomie* – Bull. de la Soc. de Chir. de Paris, 1900, pag. 1071.
– *Le drainage de voies biliaires* – Bull. e mém. de la Soc. de Chir. de Paris, T. 32, pag. 150.
– *Les indications et la technique des anastomoses bilio-intestinales* – Sémaine méd., 1911, N. 4.
LEUBUSCHER. – *Einfluss von Verdaungssekreten auf Bacterien* – Zeitschr. f. Klin. Med., 1890, Bd. 17, S. 472.
LENORMANT CH. – *L'hydropisie de la voie biliaire principale* – Revue de Gynecologie et de Chir. abdominale, T. 18, N. 2, 1912, pag. 175.
LERICHE et COTTE. – *De l'ileus biliaire* – Gazz. des Hôpitaux, 12 Dic. 1908.
– *Cholecystectomie à chaud dans les cholecystites calculeuses* – Revue de Chir., 10 Dic. 1912.
LÉTIENNE. – *De la bile à l'état pathologique* – Thèse de Paris, 1891.
LICHTWITZ. – *Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Niederschlägen in der Galle* – Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1907, Bd. 92.
– *Zur Genese der Gallensteine* – Münch. med. Woch., 12, 1908.
LIPPMANN A. – *Le microbisme biliaire normal et pathologique* – Paris, Baillières et Fils, 1904.
LINOSSIER. – *La diarrhée prandiale des biliaires* – Archives des maladies de l'appareil digestiv et de la nutrition, 1907.
LOEPER et FORESTIER. – *L'estomac des biliaires* – Journ. méd. français, N. 8, 1920.
LÖWY e GLASER. – *Sind Gallensteine in der Galle löslich?* – Correspondenz bl. f. Schveiz. Aerzte, 1908, pag. 377, N. 12.
LUND F. (Boston). – *Les indications de la cholecystectomie* (Surgery, Ginaecology and obstetrics, N. 3, Marzo 1917; Journ. de Chir., T. 14, pag. 632.
LUZZATTO A. – *Sulla penetrazione secondaria di microrganismi nei calcoli biliari* – Gazzetta degli Ospedali, 1897, N. 42.
MAC CARTY. – *La frequence du type « strawberry » des lesions muqueuses au niveau de la vésicule biliaire* – Annals of Surgery, N. 2, Febbr. 1919.
– *Stenosi della cistifellea* – Riforma med., 27 Aprile 1918.
MAC CARTY e F. R. CORLERS. – *Le lesioni iniziali nella colecistite* – La Clin. Chir., fasc. 5-6, 1920.
MAC LAREN. – *Les rapports entre la cholecystite, l'ictère et les calculs biliaires* – Annals of Surgery, 1900.
MAIOCCHI A. – *Le indicazioni dell'intervento chirurgico nelle coliche biliari* – Atti della Soc. Lomb. di scienze med. biol., 1920, pag. 225.

---

(1) In questa pubblicazione esiste l'indice bibliografico completo delle pubblicazioni antecedenti del Kehr (pag. 561–565 del Volume II°).

(2) Vi si trova raccolta, quasi al completo, la letteratura chirurgica dal 1897 a tutto il 1913 (pagine 882-971).

MAIOCCHI A. – *Sopra un caso di epaticotomia per calcolo* – La Clin. Chir., N. 1, 1911.
MAINGOT. – *Radiodiagnostic de la lithiase biliaire* – Steinheil Èditeur, Paris, 1909.
MALLONY W. (Washington). – *Le diagnostic differential de la lithiase biliaire et de l'ulcére stomacal ou duodenal* – Journ. de Chir., N. 4, Aprile 1914.
MARCANTONIO. – *Sulla genesi dei calcoli biliari* – La Riforma med., Agosto 1892, N. 198.
MARAGLIANO D. – *Cholezystenterostomie verbunden mit Enteroanastomose* – Zentralblatt f. Chir., 1903, N. 35.
– *Ferita d'arma da fuoco isolata del fegato e delle vie biliari* – Riforma med., 8 Novembre 1919.
MARCHETTI O. – *Alcune particolarità istologiche sulla colecistite calcolosa* – Congresso della Soc. Ital. di Chir., 1906.
– *Sulla cicatrizzazione del dotto cistico dopo la colecistectomia* – Clin. moderna, 1907, N. 43.
– *Sulle teorie della patogenesi dei calcoli biliari e contributo alla loro produzione sperimentale* – Riforma med., 1909, N. 25, pag. 589.
MARCHIAFAVA. – Boll. R. Accademia di Roma, 1890-1891.
MARCOZZI. – *Patogenesi delle infezioni della cistifellea e dei vasi biliari nella calcolosi epatica. Ricerche sperimentali e batteriologiche* – Soc. Ital. di Chir., 1909, anno 23.
MARIANI. – *Epatopessia come complemento alle operazioni sulle vie biliari* – Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1907.
MARGARUCCI. – *Chirurgia delle vie biliari* – XXI Congr. Soc. Ital. di Chir., Ott. 1908.
MARIOTTI. – *Contributo alla chirurgia delle vie biliari* – Riforma med., N. 32, 1903.
MARTIRI A. – *Contributo alla conoscenza della colesterina biliare nell'uomo* – Rivista Critica di Clin. med., N. 12-13-14, 1912.
MASTROSIMONE F. – *Le malattie e le operazioni chirurgiche del fegato e delle vie biliari* – Stab. Tipografico d'Auria, Napoli, 1909.
MATHIEU P. – *La lithiase de la voie biliaire principale* – Thèse de Doctorat, Paris, 1908.
MATTIOLI. – XVII Riunione della Soc. Ital. di Chir., 27-30 Marzo 1904.
MAYER PAUL. – *Zur Pathogenese und Therapie der Gallensteinkrankheiten* – Berl. Klinisch. Woch., Aprile 17, 1911, pag. 707.
MAYO C. (Rochester). – *Indications respectives de la Cholécistectomie et de la Cholécistostomie* – Surgery, Ginaecology and Obstetrics, N. 3, Marzo 1917; Journ. de Chir., T. 14, pag. 632.
MAYO W. – *A review of* 1000 *operations for gallstone desease* – Ann J. of the med. soc., 1905.
– *Some observations on the Surgery of the common duct of the liver* – Méd. Record, 1904.
– *Pancreattite et lithiase biliaire* – Soc. medic. de New-York, 20 Genn. 1908.
– *Etude sur* 534 *operations sur la vésicule e les voies biliaires* – Boston med. and Surg. Journal, 21 Maggio 1903.
MELTZER (New-York). – *Les troubles de l'innervation contraire comme facteur pathogénique des affections des voies biliaires et de la vésicule* – The American Journ. of Medicals Sciences, Tom. CLIII, N. 541, Aprile 1917. Riportato nel Journ. de Chir., Tom. XIV, N. 5, 1918, pag. 521.
MICHAELOVITCH. – *Influence de la bile sur quelques espèces microbiennes pathogénes* – Thèse de Saint Petersbourg, 1898.
MICHAUX. – *Superiorité de la Cholécistectomie sur la Cholécistostomie* – Bull. et mém. de la Soc. de Chir. de Paris, 1896.
MIYAKE. – *Zur Experimentellen Erzeugung der Gallensteine mit besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege* – Mittel a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chir., 1900, Bd. 6.
MIECZKOWSKI. – *Zur Bacteriologie des Gallenblaseninhaltes unter normalen Bedingungen und bei der Cholelithiasis* – Mitteil a. d. Med. u. Chir., 1900, VI.
MOCQUOT. – *Recherches sur les cholecystites* – Thése de Paris, 1896.
MOCNOT P. – *L'état de la vésicule dans les obstructions des voies biliaires* – Paris, Jacques Èditeurs, 1909.
MOLINEUS. – *Ueber die Möglichkeit eines Choledoc durch Einpflanzung des processus vermiformis* – – Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 1913.
MONTANARI. – *Sul trattamento chirurgico in un caso di litiasi biliare* – Gazz. degli Osped. e delle Clin., N. 29, 1908.
MORONE G. – *Per la Coledocolitotomia transpancreatica* – Riforma med., N. 7-8, 1913.
MOYNIHAN A. – *On adress on inaugural symptons* – Brit. med. Journ., 1909, 2 Ottobre.
– *Discussion on the operative treatment of obstructive jaundice an the proper selection of cases* – Brit. med. Journ., 1909, 2 Ottobre.
– *Cholecystectomie* – Lancet, 1910, 10 Dicembre.
– *Ueber das Ulcus duodeni* – Wiener med. Woch., 1912, N. 16.
MULON. – *Evolution des corps osmophiles inclus dans les cellules à luteine du cobaye* – Soc. de biol., 1908.
– *Sur une forme d'atresie conjonctive des follicules ovariens chez le cobaye* – Soc. de biol., 1908.
MUSCATELLO. – *Cura efficace della colecistite cronica* – Rendiconto Soc. med. chir. di Pavia, 1906.
NAUNYN. – *Vorkommen von Spaltpilzen in der Gallenblase* – Deutsche med. Wochenschrift, 1891, N. 5.
– *Klinik der Colelithiasis* – Leipzig, 1892.
– *Referat über Cholelithiasis* – Münch. med. Woch., 1898.

NAUNYN. – *Zur Naturgeschichte der Gallensteine und zur Cholelithiasis* – Mitteil. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir., 1905, XIV, pag. 537.
– *Schlusswort zur Diskussion über die Gallensteinfrage* – Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., IV, 4, 1899.
NEE MC. – *Zur Frage des Cholesteringehaltes der Galle während der Schwangerschaft* – Deut. Med. Woch., N. 21, 1913, pag. 994.
NETTER – *Presence normale de deux microbes pathogénes dans le cholédoque* – Bull. de la Société de Bio- 29 Ottobre 1886.
NEUFELD. – *Ueber eine spezifische Wirkung der Galle* – Zeitschrift. f. Hyg., 1900, Bd. 34, S. 453.
NEUSSER. – *Gallensteine* – Die Deutsche Klinik, 1905.
NIKOLAI PANS (Cristiania). – *Contribution au traitement opératoire des affections des voies biliaires* – Journal de Chirurgie, N. 1, Luglio 1913.
NORDMANN. – *Drainage transjejunal de l'hépatique* – Archiv. für Kliniske Chirurgie, T. CI, fasc. 4, pag. 1061, 1913; Journal de Chirurgie, Settembre 1913, N. 3.
NOVARO. – Arch. ed Atti della Soc. Ital. di Chir., 1888.
ODDI. – *Di una disposizione speciale dell'apertura del coledoco* – Arch. Italiano di biologia, 1887.
OLIVA. – Clinica Chirurgica, 1906.
OMBREDANNE. – *Le broiement des calcules du cholédoque* – Rev. de Chir., 1905.
OHLY A. – *Ueber Aziditätsverhältnisse des Magens bei Erkrankungen der Gallenblase* – N. 29, Deutsche Mediz. Woch., 1913, pag. 1402.
OTTEN C. – *Histologische Untersuchungen in extirpierten Gallenblasen* – Beit. zur Klin. Chir., Bd. 48, 1906.
PADULA F. – *Il calibro del dotto coledoco* – Annali di medicina navale, 1903.
PANTALONI. – *Chirurgie du foie et des voies biliaires* – Paris, 1899.
PARTURIER G. – *La colique vésiculaire* – Paris, Maloine Èditeur, 1910.
PASANISI E. – *Chirurgia delle vie biliari* – Unione Tip. Torinese, 1912.
PASSAGGI. – *Ostruzione intest. da calcolo biliare* – Policl., Sez. Chir., N. 2, 1904.
PAUCHET. – *Chirurgie des voies biliaires* – Paris, 1900.
– *Lithiase biliaire* – Rev. de Chir – 1907.
PAULI. – *Physik. Chemie der Zelle und Gewebe* – Hofmeisters Beiträge, 7, 531, 906.
PEL P. K. – *Die Krankheiten der Leber, der Gallenwege und der Pfortader* – 1909, Jena, Gustav Fischer.
PENDE. – *La piopneumocolecistite. Studio clinico e batteriologico* – Boll. della Soc. Lancisiana degli Ospedali di Roma, 1907.
PERUSSIA. – *Casistica radiologica del fegato e delle vie biliari* – Atti Società lombarda di Scienze mediche e biologiche, 1919.
PETIT A. – *Des angio-cholécystites typhiques* – Thèse de Doctorat, Paris, Aprile 1914.
PODDIGHE A. – *Studio anatomo-patologico e clinico di un caso di colecistite* – Rif. medica, 1913, N. 25.
PFAHLER C. E. – *Les rayons de Roentgen dans le diagnostic de la lithiase biliaires et des cholecystites* – The Journal of the American Medical Association, N. 17, 25 Aprile 1914; Journal de Chirurgie, Luglio 1914.
PIERCE. – *Der Gehalt der menschlichen Galle am Cholesterin und Cholesterinestern* – Deutsche Archiv. für Klinische Medizin, 1913.
PIES. – *Untersuchungen über Wachstumgeschwindigkeit der Tiphusbazillen in der Galle* – Arch. f. Hyg. 1907, Bd. 72, S. 107.
POGGI. – *La ricostituzione della cistifellea dopo la colecistectomia* – R. Accademia delle Scienze di Bologna, Vol. XVI, 1912-13.
– *La neoformazione della cistifellea si ha nell'uomo dopo la colecistectomia? Ricerche sperimentali* – R. Acc. delle Scienze di Bologna, Vol. XVIII, 1913-14.
POIRIER et CHARPY. – *Traité d'Anatomie humaine* – Paris, 1905.
POLICARD. – *Sur le phénomène d'absortion au niveau d'epithelium de la vésicule biliaire.* – Comptes rendus hebdomadaire des séances de la Société de Biologie de Paris, 7 Marzo 1914, pag. 338-340.
POPPERT. – *Die Cholezystostomie mit wasserdichter drainage* – Münch. Mediz. Woch., 1900, N. 10.
PORGES und NEUBAUER. – *Phisikalisch-chemische Untersuchungen über das Lecithin und Cholesterin* – Biochem. Zeitschr., VII, 1, u. 2, 1907.
PRIBRAM H. – *Beitrag zur Kenntnis des Schiksals des Cholesterins und der Cholesterincster im thierischen Organismus* – Biochem. Zeitschrift, 1906, 1, pag. 413.
PUGLISI ALLEGRA. – *Osservazioni cliniche e ricerche sperimentali sull'anacloridria nelle affezioni epatiche* – Policlinico, Sez. Pratica, N. 1, 1913.
QUÉNU. – *De la cholédocotomie sans suture et cholédocotomie intraduodénale* – Bull. et mém. de la Soc. de Chir., Paris, 1903, T. 29, N. 21.
– *De la cholédocotomie* – Le Bull. médical, 1906-7.
– *Des indications opératoires dans la lithiase biliaire* – Revue de Chir., T. 28, N. 12.
QUÉNU et DUVAL. – *Pancreatites et lithiase biliaire* – Revue de Chir., anno 25, N. 10.
REDLICH. – *Die Sektionsstatistik des Karzimoms* – Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907.

RIEDEL B. – *Die Pathogenese, Diagnose und Behandlung des Gallensteinleidens* – Fischer, Jena, 1903.
– *Entzündlicher und reel-lithogener Ikterus* – Deutsch. Med. Wochenschr., 1910, N. 8.
– *Die Frühoperation der akuten schweren Cholezystitis* – Deutsch. Med. Wochenschr., 1908, N. 22.
– *Destruction partielle ou totale du canal cystique par des calculs* – Münch. Mediz. Woch., N. 45, 22-29 Ottobre 1912; Journal de Chirurgie, N. 6, Dic. 1912.
– *La lithiase vésiculaire aseptique* – Münch. Mediz. Wochensch., N. 1, Gennaio 1912.
RIESMAN (Filadelfia). – *Aspectes cliniques et diagnostic des affections de la vésicule biliaire* – The American Journal of the Med. Sciences, N. 541, Aprile 1917; Journal de Chirurgie, T. XIV, 1918, pag. 522.
RIO BRANCO. – *Anatomie et Medicine opératoire du tronc coeliaque et de l'artère hépatique en particulier* – Steinheil Èditeur, Paris, 1912.
ROBSON (Mayo). – *The technique of operations on the biliary passages* – Surg. Gyn. and Obst., 1906.
– *On the indications and contraindications for the removal of the gall-bladder* – Brit. med. Journ., 1906. 24 Febbraio.
– *On cholecystectomy; the indications and contraindications* – Brit. med. Journ., 1907, 26 Ottobre,
– *Common duct cholelithiasis; its symtoms, complications and treatment* – Surg. Gynec. and Obstetr., 1906, Vol. II, N. 1.
– *Pancreatic catarrh and interstitial pancreatites in their relation to catarrhal jaundice* – Surg. Gyn. and. Obstetr., 1908, Vol. VI, N. 1.
ROHDE. – *Ueber die Einwirkung der Cholelithiasis auf die sekretorische Funktion und die Lage, Gestalt und Motilität des Magens* – Münch. mediz. Woch., N. 6, F. 1920.
– *Sur la pathologie et la chirurgie de la lithiase et des processus inflammatoires des voies biliaires* – Archiv. f. Klinische Chirurgie, T. 113, 1920, pag. 565; Journal de Chirurgie, T. 16, N. 5.
ROSSI B. – *Sopra alcuni casi interessanti di chirurgia delle vie biliari* – Atti della Soc. Lomb. di Scienze med e biol., Vol. 1, 1912.
– *Sopra 30 casi operati per litiasi biliare* – Atti della Soc. Lomb. Sc. med e biol., 1920, pag. 366.
ROST F. – *La valeur fonctionelle de la vésicule biliaire: recherches expérimentales et anatomiques, faites après la cholécystectomie* – Mitteilung. aus den Grenz. der Mediz. und Chir., T. XXVI, 1913, pagine 710-770; Journal de Chirurgie, N. 6, Dic. 1913.
ROSEEBLOOM. – *Fattori per l'eziologia dei calcoli biliari* – Pathologica, 1 Agosto 1918.
ROTSCHILD. – *Sulla fisiologia del ricambio colesterinico. Sui rapporti del fegato col ricambio colesterinico* – Zieglers Beiträge, Bd. 60, H. 1.
ROTSCHILD et ROSENTHAL. – *Il trattamento dietetico dell'ipercolesterinemia nella colelitiasi* – Riforma medica, 1916, 20 Novembre.
ROUZAUD et CABANIS. – *Variations de la cholestérinémie au cours de la vaccination antityphique* – Presse médicale, 12 Marzo 1913.
RUGE E. – *Beiträge zur chirurgischen Anatomie der grossen Gallenwegen* – Arch. f. Klin. Chirur., B. 87, Heft. 1.
SALINARI. – *La chirurgia delle vie biliari* – Boll. di Scienze Med. di Bologna, fascicolo 4, 1903.
SASSE F. – *Ueber Choledocho-duodenostomie* – Archiv für Klinische Chirurgie, 10 Marzo 1913.
SAWYER W. – *Colecistectomia in un portatore di bacilli del tifo* – Pathologica, 1918, pag. 77.
SCIALLERO. – 23° Congresso di Medicina Interna, Dic. 1913. Vedi relazione di D'Amato: *Sulla patogenesi dei calcoli biliari.*
SCHUSSLER. – *Il comportamento della cistifellea nelle occlusioni del coledoco* – La Clinica Chirurgica fasc. 1-2, 1920.
SEELIG M. – *Cholécystectomie* – Surgery, Gynaecology and Obstetrics, N. 1, Luglio 1917; Journal de Chirurgie, N. 7, T. XV.
SERAFINI. – *Rigenerazione della mucosa della cistifellea* – R. Accad. di med. di Torino, 1907.
SESSA PIERO. – *Contributo allo studio Roentgenologico della calcolosi biliare* – La Radiologia medica, Vol. VII, fasc. 9-10, 1920.
SHIKINAMI J. – *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Gallenblase* – Anat. Hefte, XXXVI, 110, 1908.
SHORT. – *Quando si dovrebbe operare la colelitiasi* – Clinical Journal, Sett. 1915; Riforma medica, Dicembre 1916.
SIMON. – *Hépatico et cholédoco-duodenostomie au moyen d'une prothèse de caoutchouc* – Beiträge zur Klinischen Chirurgie, 1920, fasc. 2, pag. 344; Journal de Chirurgie, T. 17, N. 2.
SIMONINI. – *Ricerche sulla bile in condizioni patologiche* – Policlinico, Sez. Prat., N. 44, 1914.
SOLIERI. – *Appunti di tecnica sulla stomia ed ectomia per colecistite e calcolosi della cistifellea* – R. Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1909.
SOTTI e TORRI. – *Ricerche sperimentali sulla colelitiasi* – Sperimentale 1913. Atti dell'8ª Riunione della Società Italiana di Patologia.
– *Ipercolesterinemia e colelitiasi. Osservazioni critiche e risultati sperimentali sulla patogenesi della colelitiasi* – Pathologica, N. 287-288-289, 1920.
SPINETTI G. – *Chirurgia delle vie biliari ed in particolar modo dell'epatico e dei dotti minori* – Stab. Tip. Giannini, Napoli, 1908.

STENBERG H. – *Le surrenali nelle ipercolesterinemie fisiologiche ed artificiali* – Pathologica, 15 Marzo 1918; Ziegler's Beiträge, Vol. 60, 1917.
STOLZ. – *Ueber das Wachstum der Gallensteine* – Zentralbl. f. Chir., XLVIII, 1902.
STOUKKEY G. (Pietrogrado). – *De l'emploi de la greffe libre d'épiploon pour arrêter l'hémorragie qui se fait au niveau de la loge hépatique de la vésicule après cholécystectomie* – Journal de Chirurgie, N. 5, Novembre 1912.
STUBENRAUCH. – *Ueber plastische operat. an gallensistem* – Zentralbl. f. Chir., N. 28, 1906.
– *Ueber plastische Anastom. zwischen gallenwegen und Magendarmkanal* – Arch. f. klin. Chir., 1906.
TANSINI. – *Di un caso di cistifellea dolorosa* – Soc. med. chir. di Palermo, 1900.
TERRIER et AUVRAY. – *Tumeurs des voies biliaires, vésicule et canaux biliaires* – Revue de Chir., 1900, T. 21, 2-3, pag. 141-283.
THUDICHUM. – *Ueber den chemischen Prozess der Gallensteinkrankeit bei Menschen und Thieren* – Virch. Arch., CLVI, 15, VI, 1899.
TYSON J. (Filadelfia). – *Inflammation de la vésicule biliaire: ses causes, symptomes et conséquences* – The Journal of the American médical Association, N. 17, Aprile 1914; Journal de Chirurgie, Luglio 1914.
TOIDA R. – *Zur Frage von Sterilität der Galle unter normalen verhältnissen und über ihre bactericide Wirkung auf pathogene Bacterien* – Archiv. für Klinische Chirurgie, Bd. 103, 1914, pag. 407.
– *Influsso dell'alimentazione sulla composizione della bile* – Riforma medica, 31 Agosto 1918.
TOMASELLI. – *Litiasi biliare e sua cura chirurgica* – Catania, 1902.
TORI A. – *Contributo sperimentale alla patogenesi della colelitiasi* – Pathologica, 1 Gennaio 1915.
TRICOMI. – *Colecistectomia* – Congr. Ital. di Chir., 1902.
TUSINI. – *Su alcuni casi di chirurgia del fegato e vie biliari* – Soc. Ital. di Chir., 27-30 Ottobre 1908.
UHLENHUTH e T. MESSERSCHMIDT. – Deut. mediz. Wochen., Vol. 51, 1912.
VICTOR HENRI. – Comptes rendues Soc. biol., 1904.
VIEILLARD-BARON. – *Pouvoir antiseptique de la bile à l'état normal et sous l'influence des substances medicamenteuses* – Thèse de Lyon, 1895.
VILLARD. – *80 cas de cholédocotomie pour calculs* – Communication au 28° Congrès français de Chirurgie, Paris, Ottobre 1919.
VILLARD et COTTE. – *Hydropisie intermittente de la vésicule biliaire,* – Revue de Chirurgie, 1906.
VIRENQUE M. – *Quelques remarques sur l'anatomie macroscopique des vésicules biliaires normales et pathologiques* – Thèse de Doctorat, 1920, Paris.
WAKEMANN. – *La Patologia Chimica* – Società Editrice Libraria, 1906.
WEINFURTES F. – Zentralblatt für Bakter., Orig. 1, Ab., Vol. 75.
WELCH. – *Addizional note concerning the intraveinons inoculazion of the bacillus tiphi abdominalis* – John Hopkins, Hosp. Bull., 1891, N. 15, pag. 121.
WELTMANN et BIACH. – Zeitschrift f. Experimentelle Path. und Th., 1913.
WIDAL, WEIL et LAUDAT. – *Étude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin* – Société de Biologie, 26 Aprile 1913, pag. 110-117.
WIART. – *Recherches sur l'anatomie topographique et les voies d'accés du cholédoque* – Thèse de Paris, 1899.
WINDSOR. – *The bacteriology of human bile* – Quaterly journ. of med., Oxford, 1911, Vol. IV.
WILMS. – *Bildung eines künstlichen choledochus mit einfachen Drainrohr* – Berl. Klin. Woch., N. 12, 1912.
WITZEL. – *Zur Gallenblasenexstirpation* – Zentralblatt für Chir., N. 32, 1906.
WOHL M. G. – *La secrezione gastrica nelle malattie della cistifellea* – Riforma medica, N. 33, 1917; Medical Récord, 10 Marzo 1917.
ZLATOGOROFF F. – Zentralblatt für Bakter, Orig. 1, Ab., Vol. 58.
ZOIA. – *Sul significato clinico delle feci grasse* – La Clin. med. ital., 1908.
ZUCCARINI G. – *Cura della litiasi biliare* – La Clin. Chir., N. 1, 1907.

ERRATA-CORRIGE

Pag.	*linea*	*invece di*	*leggi*
64	19	dell'intestino	nell'intestino
74	25	nerec	arec
78	42	decorso preparatorio	decorso postoperatorio
91	26	leticina	lecitina
113	38	ipocolesterinemia	ipercolesterinemia
141	29	modifica	modica
148	30	seriosa	sierosa
149	40	seriosa	sierosa
166	23	dal calcolo	del calcolo
166	24	dell'intensità	dall'intensità
173	31	con certo numero	un certo numero
178	32	(*strawberry gall baldder* degli autori inglesi)	*da sopprimere*
241	37	abbiamo	abbiano
249	40	II° Occlusione del coledoco da tumori maligni	II° Occlusione del coledoco da calcoli
275	21	stips	stipsi
313	1	a spirate	a spirale
323	14	dal suo lume	nel suo lume
349	20	ed attirato	ed attirata

16.K.40.
La litiasi biliare, con special1921
Countway Library BDO7910
3 2044 045 445 772

16.K.40.
La litiasi biliare, con special1921
Countway Library BDO7910
3 2044 045 445 772